

## · 标准与讨论 ·

# 中国儿童急性早幼粒细胞白血病诊断 与治疗指南(2025 年版)

中国医师协会儿科医师分会儿童血液肿瘤学组 中华医学会儿科分会血液学组 中华  
医学会儿科分会肿瘤学组

通信作者:郑胡镛, 国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院白血病科, 北京  
100045, Email: zhenghuyong@bch.com.cn; 王天有, 国家儿童医学中心、首都医科大学附属  
北京儿童医院血液病科, 北京 100045, Email: wangtianyou@bch.com.cn

基金项目:北京市医院管理中心临床医学发展专项“扬帆”计划(ZLRK202328); 国家自  
然科学基金(82070154); 北京市自然科学基金(7222056); 首都卫生发展科研专项(首发  
2022-1-2091); 北京市研究型病房建设示范单位项目(BCRW202108)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20241206-00541

**【摘要】** 急性早幼粒细胞白血病(APL)是急性髓系白血病的一种特殊亚型,常以严重出血为首发  
表现,起病凶险。虽然 APL 的 5 年无病生存率已达 90% 以上,但在儿童 APL 诊断和治疗策略上仍存在  
诸多问题。为了推动儿童 APL 诊疗水平的全面提升,我们制定了基于循证医学证据的中国儿童 APL  
诊疗指南。

**【关键词】** 白血病, 早幼粒细胞, 急性; 儿童; 指南

## Chinese diagnosis and treatment guideline for pediatric acute promyelocytic leukemia(2025)

The Subspecialty Group of Pediatric Hematology and Oncology, the Pediatric Branch of Chinese Medical  
Doctor Association; The Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical  
Association; The Subspecialty Group of Oncology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association  
Corresponding author: Zheng Huyong, Leukemia Department, Beijing Children's Hospital, Capital Medical  
University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China, Email: zhenghuyong@bch.com.  
cn; Wang Tianyou, Hematology Department, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University,  
National Center for Children's Health, Beijing 100045, China. Email: wangtianyou@bch.com.c;

**【Abstract】** Acute promyelocytic leukemia (APL), a distinct subtype of acute myeloid leukemia,  
often presents with severe bleeding as its initial manifestation, posing a significant diagnostic and  
therapeutic challenge because of its aggressive onset. Although the 5-year disease-free survival rate for APL  
now exceeds 90%, substantial hurdles remain in optimizing the diagnostic and treatment protocols for  
pediatric APL. To improve the overall standard of care and address these challenges, the Chinese diagnosis  
and treatment guideline for pediatric APL grounded in robust evidence-based medical research was  
developed.

**【Key words】** Leukemia, promyelocytic, acute; Pediatric; Guideline

急性早幼粒细胞白血病(APL)是急性髓系白血  
病(AML)的一种特殊亚型,占儿童 AML 的 10% 左  
右。常以严重出血为首发表现,起病凶险,可导致  
早期死亡。虽然近年来采用全反式维甲酸(ATRA)  
联合砷剂诱导分化治疗,APL 的 5 年无病生存  
(DFS)率达 90% 以上,但儿童 APL 诊断和治疗策略  
仍存在诸多问题,阻碍了儿童 APL 诊疗水平的一致  
性和同质化进步。目前国际上有关 APL 的指南主

要针对成人 APL 患者,如 2019 版欧洲白血病网(Eu-  
ropean LeukemiaNet, ELN)共识<sup>[1]</sup>和 2023 版美国国  
立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer  
Network, NCCN)指南<sup>[2]</sup>。而国内现有的成人和儿  
童 APL 诊疗指南<sup>[3-4]</sup>亟需结合最新研究成果与循证  
医学证据进行更新与优化。因此,制定基于循证医  
学证据的中国儿童 APL 诊疗指南尤为迫切,这将为  
中国儿童 APL 的临床诊断和治疗提供决策依据,推



动儿童 APL 诊疗水平的全面提升。

### 制定方法

1. 指南发起机构:由中国医师协会儿科医师分会儿童血液肿瘤学组、中华医学会儿科分会血液学组和肿瘤学组共同发起。启动时间为 2022 年 9 月,定稿时间为 2024 年 11 月。

2. 指南制定工作组建立:指南工作组包括指导委员会(6 人)、专家共识组(26 人)、秘书组(证据评价组)(13 人)、指南外审组(5 人)。专家共识组和证据评价组各包含 1 名循证医学专家。证据检索由北京儿童医院图书馆完成。所有工作组成员均填写利益冲突声明表,与本指南无利益冲突。

3. 指南注册:已在国际实践指南注册与透明化平台(International Practice Guidelines Registry Platform)注册,注册号:PREPARE-2022CN515。

4. 指南使用者与目标人群:本指南供各等级医院从事儿童 APL 诊治相关工作的临床医师、卫生决策人员和相关科研工作人员使用。目标人群为 1 岁以上且 18 岁以下的 PML::RAR $\alpha$  阳性和(或)具有 t(15;17)(q22;q21)的 APL 患者。

5. 指南问题遴选、证据检索:基于国内外儿童 APL 指南及高质量系统评价整理出 45 个临床问题,再对 9 家医院的 12 位临床医师进行访谈后增加 4 个临床问题。通过 2 轮德尔菲问卷调查和 1 轮专家会议,最终遴选出拟解决的 12 个临床问题。证据评价组按照人群、干预、对照、结局的原则进行检索,涵盖 Pubmed、Medline、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国生物医学文献服务系统、万方知识数据服务平台和中国知网数据库,纳入文献类型包括系统评价、Meta 分析、随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列、指南、专家共识等。

6. 证据分级:采用 2009 版英国牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对推荐意见的证据水平和推荐强度进行分级(表 1)(<https://www.cebim.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>)。对于设计良好的单臂临床试验,结合 2001 版牛津分级,按照与单个队列研究同级归为证据水平 2b,推荐强度 B。本指南同时纳入成人和儿童 APL 研究进行证据分级。此外,鉴于临床问题 1 为公认的定义性问题,本指南不对其进行证据等级和推荐强度分级评估。

7. 推荐意见的形成:证据评价小组基于 APL 研

表 1 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准

推荐强度	证据水平	定义(以治疗/预防为例)
A	1a	纳入一致性较高的随机对照试验的系统评价
	1b	置信区间较窄的单个随机对照试验
	1c	“全或无”证据(有治疗前,所有患者均死亡;有治疗后,有患者能存活。或有治疗前,部分患者死亡;有治疗后,无患者死亡)
B	2a	纳入一致性较高的队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究(或低质量随机对照试验)
	2c	结果研究或生态学研究
C	3a	纳入一致性较高的病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
D	4	病例系列(或低质量队列研究或病例对照研究)
	5	专家意见

究现状,形成证据总结和初拟的推荐意见。根据德尔菲调研结果,专家共识率>75% 视为达成共识。再基于专家提出的反馈意见进行完善。

8. 指南推广与实施:本指南发布后将有计划地在全国组织学术会议进行指南介绍和解读,组织儿科等相关领域医务工作者学习。

9. 指南的更新:计划在指南发布后 3~5 年依据国际指南更新流程进行更新。

### 推荐意见及依据

临床问题 1:对儿童 APL 具有直接诊断意义的关键指标是什么?

#### 【推荐意见】

1. 通过染色体核型分析、荧光原位杂交(FISH)和(或)聚合酶链反应(PCR)检出 t(15;17)(q22;q21)、PML::RAR $\alpha$  融合基因是诊断儿童 APL 的关键指标。

2. 推荐有条件时应进行定量 PCR 检测,明确 PML::RAR $\alpha$  亚型,便于治疗后基因微小残留病(MRD)的监测。

#### 【证据概述】

t(15;17)(q22;q21)、PML::RAR $\alpha$  融合基因是儿童 APL 诊断的关键。染色体核型分析、FISH、PCR 检测到 t(15;17)(q22;q21)和(或)PML::RAR $\alpha$ ,无论细胞形态学是否符合 AML-M<sub>3</sub>,或骨髓白血病细胞比例是否超过 20%,均可确诊 APL<sup>[5]</sup>。2017 年日本血液学会、ELN 共识均推荐有条件时应进行定性或定量 PCR 检测,明确 PML::RAR $\alpha$  亚型,便于治疗后基因 MRD 的监测<sup>[1,6]</sup>。



### 【推荐说明】

由于少数骨髓形态学为  $M_3$  的患者无 PML::RAR $\alpha$  融合基因, 而有其他类型的 RAR $\alpha$  易位(变异型 APL), 如 t(11;17)(q23;q21)/PLZF::RAR $\alpha$ 、t(5;17)(q35;q21)/NPM::RAR $\alpha$  和 t(11;17)(q13;q21)/NuMA::RAR $\alpha$ , 可能对 ATRA 和三氧化二砷(ATO)治疗效果欠佳<sup>[7]</sup>。因此, 建议同时应用染色体核型分析及 FISH、PCR 方法检测明确诊断, 以确定治疗方案。

### 临床问题 2: 初治 APL 的危险度分层因素?

#### 【推荐意见】

1. 推荐将初诊外周血 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  作为初治 APL 的预后不良因素(证据等级 2b, 推荐强度 B)。

2. 推荐将巩固治疗后分子生物学持续不缓解(PML::RAR $\alpha$  阳性或  $> 10^{-4}$ )作为初治 APL 预后不良的高危因素(证据等级 2b, 推荐强度 B)。

3. 在包含砷剂的 APL 治疗方案中, 不推荐将 FLT3-ITD 及其他遗传学异常作为不良预后的高危因素(证据等级 2b, 推荐强度 B)。

#### 【证据概述】

初诊外周血 WBC 对于初治 APL 的预后意义共纳入 9 个原始研究(包含 3 个队列研究, 4 个病例对照研究, 2 个病例系列, 共 1 765 例)<sup>[8-16]</sup>: 初诊时 WBC  $> 10 \times 10^9/L$  的儿童及青少年患者的总生存(OS)率( $OR=0.30$ , 95%  $CI$ : 0.16 ~ 0.54,  $P=0.01$ )和无事件生存(EFS)率( $OR=0.04$ , 95%  $CI$ : 0.03 ~ 0.07,  $P<0.01$ )较低, 主要与分化综合征(differentiation syndrome, DS)和早期死亡风险增加相关。由于儿童 APL 研究中多以 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  划分为高危<sup>[17-18]</sup>, 故本指南推荐将初诊 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  作为初治 APL 的预后不良因素。

PML::RAR $\alpha$  转录本监测对于初治 APL 的预后意义共纳入 3 个原始研究(包含 2 个队列研究和 1 个病例对照研究): PML::RAR $\alpha$  转录本是无复发生存(RFS)最有力的预测因素( $HR=17.87$ , 95%  $CI$ : 6.88 ~ 46.41,  $P=0.0001$ )<sup>[19]</sup>。巩固治疗后 PML::RAR $\alpha$  阳性的患者与阴性患者相比, 复发风险明显增加(57% 对 27%,  $P=0.006$ )<sup>[20]</sup>。两次及以上的 PML::RAR $\alpha$  阴性结果与长期缓解相关<sup>[21]</sup>。

FLT3-ITD 及其他遗传学异常对于初治 APL 的预后意义共纳入 10 个原始研究(包含 4 个队列研究和 6 个病例对照研究)和 1 个专家共识: ①FLT3-ITD 突变与 WBC 增加及早期死亡相关, 在以化疗为基础的治疗方案中是主要的不良预后危险因素<sup>[22-25]</sup>。

但在包含砷剂的治疗方案中, FLT3-ITD 突变并未对预后造成不良影响<sup>[14-15, 26-28]</sup>。②其他遗传学异常对于预后的影响: 1 项研究(34 例, 单用砷剂作为诱导治疗)报告, 多基因突变( $HR=1.994$ , 95%  $CI$ : 1.216 ~ 3.271,  $P=0.006$ )、KRAS ( $HR=5.136$ , 95%  $CI$ : 1.356 ~ 19.455,  $P=0.016$ )和(或) GATA2 突变( $HR=4.070$ , 95%  $CI$ : 1.287 ~ 12.877,  $P=0.017$ )患者的早期死亡率升高<sup>[15]</sup>。但英国医学研究理事会研究中, 其他遗传学异常如复杂核型等对预后无显著影响<sup>[29]</sup>。ELN 专家共识建议在诊断时无需常规检测 FLT3-ITD 及其他遗传学异常<sup>[1]</sup>。

#### 【推荐说明】

在既往以 ATRA 和化疗为主的治疗方案中, FLT3-ITD 突变患者初诊时常伴高 WBC, 早期死亡风险高, OS 率较低<sup>[22, 24, 30-31]</sup>, 但在接受包含砷剂治疗的患者中没有得到证实。其他遗传学异常如多基因突变、复杂核型对于 APL 的预后意义目前尚无统一论。

### 临床问题 3: 疑诊 APL 时的处理?

#### 【推荐意见】

疑诊 APL 时, 即使 t(15;17)(q22;q21)和(或) PML::RAR $\alpha$  结果尚未回报时, 也应尽快开始 ATRA(证据等级 2b, 推荐强度 B)和砷剂(证据等级 5, 推荐强度 D)治疗。

#### 【证据概要】

指南证据工作组进行了定性研究, 共纳入 4 项前瞻性研究, 2 项回顾性研究: 一项儿童及成人 APL 回顾性队列研究显示, WBC $> 10 \times 10^9/L$  患者中, ATRA 延迟应用(疑诊 APL 3 ~ 4 d 时开始应用)较疑诊 0 ~ 2 d 开始应用早期死亡率明显增加(80% 对 20%,  $P=0.01$ )<sup>[32]</sup>。多项研究表明柔红霉素单药治疗 APL 的时代, 早期死亡率可高达 25%<sup>[33]</sup>, 随着 ATRA<sup>[34]</sup>及 ATO<sup>[35]</sup>应用于一线治疗, ATRA 联合砷剂治疗 APL 患者的早期死亡率下降至 0.6% (1/154) ~ 3% (5/186)<sup>[17-18]</sup>。砷剂在儿童 APL 治疗中的有效性和安全性已得到证实, ATRA 联合砷剂治疗使得 APL 的早期死亡率进一步下降, 因此中国儿童白血病协作组(China Children Leukemia Group, CCLG)-APL 协作组建议对于疑诊 APL 的患者, 在尽早开始 ATRA 治疗的同时也应尽快开始砷剂的治疗。

#### 【推荐说明】

APL 早期死亡的最主要原因是重要脏器出血, 尤其是颅内出血。疑诊 APL 时应立即开始 ATRA 和砷剂治疗, 在细胞遗传学和分子生物学不支持





APL 诊断后停用。

临床问题 4: 对于初诊  $WBC < 10 \times 10^9/L$  的 APL 的一线治疗方案?

【推荐意见】

1. 对于初诊  $WBC < 10 \times 10^9/L$  的 APL 首选 ATRA 联合砷剂作为一线治疗方案(证据等级 1a, 推荐强度 A)。详见表 2。

2. 口服复方黄黛片(Realgar-Indigo naturalis formula, RIF, 活性成分为四硫化四砷)可应用于儿童 APL 的治疗(证据等级 1a, 推荐强度 A), 建议口服 RIF 时监测砷浓度(证据等级 5, 推荐强度 D)。

【证据概要】

首选 ATRA 联合砷剂(ATO/RIF)作为一线治疗方案的评价共纳入 2 个 Meta 分析、2 个单臂临床试验、1 个 RCT 研究: 1 个 Meta 分析<sup>[36]</sup>(6 个 RCT、2 个 CCT, 共 480 例)显示与 ATRA 单药相比, ATRA + ATO 联合治疗显著改善完全缓解(CR)率( $RR = 1.09$ , 95%  $CI$ : 1.03 ~ 1.16,  $P = 0.004$ ), 降低早期死亡率( $RR = 0.42$ , 95%  $CI$ : 0.20 ~ 0.9,  $P = 0.03$ )和复发率( $RR = 0.17$ , 95%  $CI$ : 0.07 ~ 0.42,  $P < 0.0001$ )。另 1 个 Meta 分析<sup>[37]</sup>(2 个 RCT、1 个前瞻性研究, 共 585 例)显示与接受 ATRA+化疗的患者相比, ATRA+ATO 患者的 EFS 率( $HR = 0.38$ , 95%  $CI$ : 0.22 ~ 0.67,  $P = 0.009$ )、OS 率( $HR = 0.44$ , 95%  $CI$ : 0.24 ~ 0.82,  $P = 0.009$ )显著提高。中国的 1 个儿童前瞻性单臂多中心研究(CCLG-APL2016)(186 例)<sup>[17]</sup>显示  $WBC < 10 \times 10^9/L$  的 APL 患儿采用“ATRA+ATO/RIF”完全去化疗的 2 年 OS 率为 99%, EFS 率为 97%。美国

COG 的 1 个儿童前瞻性单臂多中心研究<sup>[18]</sup>中 98 例  $WBC < 10 \times 10^9/L$  患者采用 ATRA+ATO 完全去化疗治疗后 2 年 OS 率为 99%, 2 年 EFS 率为 98%。中国的 1 个儿童 RCT 研究<sup>[38]</sup>结果初步显示在  $WBC \leq 10 \times 10^9/L$  的患者中, 诱导期采用 ATRA+砷剂+1 剂蒽环类药物(139 例)治疗的患儿在出凝血事件( $P < 0.001$ )、DS( $P < 0.001$ )方面优于 ATRA+砷剂去化疗组(27 例)。

口服砷剂应用于 APL 治疗的评价共纳入 1 个 Meta 分析和 1 个 RCT 研究: 1 个 Meta 分析<sup>[39]</sup>(4 个 RCT, 482 例)显示与静脉注射砷剂 ATO 组相比, 口服砷剂 RIF 组更易获得 CR, 但差异无统计学意义(pooled  $OR = 4.59$ , 95%  $CI$ : 0.74 ~ 28.57,  $P = 0.10$ ,  $I^2 = 0\%$ )。其他疗效指标, 包括 30 d 死亡率(pooled  $OR = 0.22$ , 95%  $CI$ : 0.04 ~ 1.36,  $P = 0.10$ ,  $I^2 = 0\%$ )、OS (pooled  $OR = 5.48$ , 95%  $CI$ : 0.91 ~ 32.86,  $P = 0.06$ ,  $I^2 = 0\%$ )和 EFS (pooled  $OR = 2.87$ , 95%  $CI$ : 0.73 ~ 11.33,  $P = 0.13$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 提示口服砷剂 RIF 组疗效可能更好, 差异尚未达统计学意义。华南儿童白血病协作组(South China Children Leukemia Group, SCCLG)-APL 多中心 RCT 研究<sup>[40]</sup>(176 例)显示, 尽管口服砷剂 RIF(91 例)与静脉注射砷剂 ATO(85 例)的 5 年 EFS 率差异无统计学意义, 但口服砷剂组平均住院时间更短( $WBC \leq 10 \times 10^9/L$  且  $PLT \geq 40 \times 10^9/L$ , 39 d 对 64 d,  $P = 0.000$ ;  $WBC \leq 10 \times 10^9/L$  且  $PLT < 40 \times 10^9/L$ , 34 d 对 65 d,  $P = 0.000$ ;  $WBC > 10 \times 10^9/L$ , 44.5 d 对 68 d,  $P = 0.048$ ), 感染风险降低(26.7%对 42.4%,  $P = 0.029$ )。

表 2 急性早幼粒细胞白血病(APL)治疗方案推荐

药物	诱导治疗	巩固治疗	维持治疗
ATRA	15 ~ 25 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ , 分 1 ~ 2 次口服, 第 1 ~ 28 天	15 ~ 25 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ , 分 1 ~ 2 次口服, 第 1 ~ 14 天	15 ~ 25 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ , 分 1 ~ 2 次口服, 用 1 周停 1 周, 依次循环, 每 8 周 1 个疗程, 共 4 个疗程
砷剂(选其一)			
ATO	0.15 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ , 最大量 10 $mg/d$ , 静滴大于 6 h, 第 1 ~ 28 天	0.15 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ , 最大量 10 $mg/d$ , 静滴大于 6 h, 第 1 ~ 14 天	0.15 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ , 最大量 10 $mg/d$ , 静滴大于 6 h, 用 2 周停 2 周, 每 8 周 1 个疗程, 共 4 个疗程
RIF	50 ~ 60 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ , 分 2 ~ 3 次口服, 可根据血砷浓度调整剂量, 最大量 135 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ , 第 1 ~ 28 天	50 ~ 60 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ , 分 2 ~ 3 次口服, 可根据血砷浓度调整剂量, 最大量 135 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ , 第 1 ~ 14 天	50 ~ 60 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ , 分 2 ~ 3 次口服, 可根据血砷浓度调整剂量, 最大量 135 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ , 第 1 ~ 28 天, 用 2 周停 2 周, 每 8 周 1 个疗程, 共 4 个疗程
蒽环类药物 (高危选其一 <sup>a</sup> )			
伊达比星	10 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ , 共 2 ~ 3 次	10 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ , 共 2 ~ 3 次	
柔红霉素	40 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ , 共 2 ~ 3 次	40 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ , 共 2 ~ 3 次	

注 治疗期间需根据患儿治疗反应调整用药。ATO: 三氧化二砷; RIF: 四硫化四砷。<sup>a</sup>对于初诊 APL, 诱导治疗阶段若白细胞控制较好, 可减少蒽环类药物的使用(包括减少蒽环类的剂量或次数), 甚至不用蒽环类药物



**【推荐说明】**

本指南治疗方案的推荐仍以初诊 WBC 作为划分依据,但在 ATRA 联合砷剂治疗 APL 的时代,目前使用的 APL 危险度的分层体系有待改善。上海交通大学附属瑞金医院对 348 例成人 APL 进行全外显子测序、全基因组测序和 RNA 测序发现,既往仅基于初诊 WBC 和(或)PLT 的危险度分层已经不适用于 ATRA 联合砷剂治疗 APL 的时代,提出了基于 NRAS 突变、APL9 评分和 WBC 进行的危险度分层<sup>[41]</sup>,但仍需前瞻性临床研究来验证。

虽然研究已证实与静脉注射砷剂联合 ATRA 相比,口服 RIF 联合 ATRA 治疗 APL 至少具有非劣性,但是在儿童 APL 中使用口服砷剂,需考虑口服药物的生物利用度和患者的依从性问题,建议至少口服砷剂 1 周待血砷浓度达稳态后检测谷浓度<sup>[17,40]</sup>。

**临床问题 5: 对于初诊 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  的 APL 患者的一线治疗方案?**

**【推荐意见】**

对于初诊 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  的 APL 首选 ATRA+砷剂(ATO/RIF)+蒽环类药物(详见表 2)作为一线治疗方案(证据等级 2b,推荐强度 B)。

**【证据概要】**

共纳入 1 个队列研究、3 个单臂临床试验、1 个 RCT 研究:一项成人队列研究(对 RCT 的事后分析)显示, WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  患者(267 例)在采用 ATRA+ATO+蒽环类药物治疗的 7 年 DFS 率高于 ATRA+蒽环类药物+阿糖胞苷(93.2% 对 87.4%,  $P=0.14$ ), 7 年 CIR 低于 ATRA+蒽环类药物+阿糖胞苷组(5.1% 对 9.9%,  $P=0.17$ ), 尽管差异无统计学意义<sup>[42]</sup>。中国儿童单臂多中心研究(CCLG-APL2016)显示 79 例高危组 APL 患者采用 ATRA+ATO/RIF+蒽环类药物(2~3 剂)诱导、ATRA+蒽环类药物(3 剂)巩固、ATRA+ATO/RIF 5 个周期维持治疗, 2 年 OS 率为 95%, 2 年 EFS 率为 90%<sup>[17]</sup>。美国 COG 的 1 个儿童单臂多中心研究结果显示, 56 例 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  的 APL 患儿采用 ATRA+ATO+蒽环类药物(共 4 剂)诱导治疗、ATRA+ATO 进行 4 个周期巩固治疗, 2 年 OS 率为 100%, 2 年 EFS 率为 96.4%<sup>[18]</sup>。中国 SCCLG-APL 协作组的 1 个多中心随机非劣性研究显示, 57 例高危 APL 患者采用 ATRA+ATO/RIF+蒽环类药物(米托蒽醌 3 剂)诱导、ATRA+ATO/RIF+阿糖胞苷巩固、ATRA+ATO+甲氨蝶呤+硫嘌呤维持治疗, 8 年 EFS 率高达 96% 以上<sup>[40]</sup>。一项单臂多中心 2 期试验报道, 在 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  的患者中

巩固治疗阶段采用口服砷剂联合 ATRA 去化疗治疗, 纳入 54 例 APL 患者, 随访 13.8 个月, 2 年 OS 率为 100%, 2 年 DFS 率为 94%, 所有患者在巩固治疗后均获得分子生物学 CR<sup>[43]</sup>, 但中位随访时间较短。因此, 各大协作组仍推荐将 ATRA+砷剂+蒽环类药物作为 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  APL 的一线治疗方案。

**【推荐说明】**

尽管各大协作组仍推荐将 ATRA+砷剂+蒽环类药物作为 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  APL 的一线治疗方案, 但一项成人 RCT 研究(40 例)提示在 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  的患者, 与传统 ATRA+ATO+化疗组(19 例)相比, ATRA+ATO 完全去化疗组(21 例)2 年 DFS 率和 EFS 率更高<sup>[44]</sup>。因此, 对于初诊 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  的患者有望进一步减化疗、去化疗, 但尚需大样本研究进一步证实。此外, 维奈克拉在复发 APL 治疗中效果显著<sup>[45]</sup>, 国内将其应用于 APL 一线治疗的临床试验已开展, 如 CCLG-APL2024 方案(注册号: ChiCTR2400085721), 有望进一步优化 APL 治疗。

**临床问题 6: 诱导治疗期间, 如何进行减积(降细胞)治疗, 从而降低早期死亡?**

**【推荐意见】**

1. 对于初诊或诱导治疗后 WBC $> 5 \times 10^9/L$  的患者, 首选羟基脲进行减积治疗(证据等级 5, 推荐强度 D)。

2. 对于初诊或诱导治疗后 WBC $> 5 \times 10^9/L$  的患者, 也可选用维奈克拉进行减积治疗(证据等级 4, 推荐强度 C)。

3. 对上述药物减积治疗不敏感的患者, 可加用高三尖杉酯碱、阿糖胞苷或蒽环类药物(证据等级 5, 推荐强度 D)。

**【证据概述】**

一共纳入涉及 APL 减积治疗的文献 5 篇, 其中 4 篇均为临床试验中建议的减积治疗, 1 篇为历史对照研究, 结果见表 3。

**【推荐说明】**

WBC 明显升高是 APL 患者早期死亡的危险因素<sup>[48-49]</sup>, 羟基脲为最常用的减积药物, 若单用效果欠佳, 可联用化疗药物, 如阿糖胞苷、蒽环类药物和高三尖杉酯碱。北京儿童医院单中心研究结果显示, 采用维奈克拉进行减积治疗的 APL 患儿的 DS 发生率更低, 是一种更优的选择<sup>[47]</sup>。因此, 本指南推荐首选羟基脲进行减积治疗, 对于不敏感的患者, 可加用维奈克拉; 若 WBC 下降仍不明显, 可加用高三尖杉酯碱、阿糖胞苷或蒽环类药物。APL 的减积治



疗通常与 ATRA 和砷剂靶向治疗同时进行,并不影响 APL 的诱导分化治疗。

临床问题 7: 治疗期间和停药后 MRD 的监测?

【推荐意见】

- 1. 推荐通过定量 PCR 检测骨髓 PML::RAR $\alpha$  转录本进行 MRD 监测(证据等级 2b, 推荐强度 B)。
- 2. 建议监测频率: 维持治疗前每个疗程结束后监测 1 次, 维持治疗期每 3 个月左右监测 1 次(证据等级 2b, 推荐强度 B), 停药时监测 1 次, 之后每 6 个月监测 1 次, 直至停药后 2 年(证据等级 5, 推荐强度 D)。

【证据概述】

指南制订工作组共查询到 1 个前瞻性研究、4 个指南及专家共识: 对于 MRD 监测方法及监测频率, 各研究及指南推荐较为一致。多推荐应用定量

PCR, 包括实时荧光定量 PCR(RQ-PCR)和逆转录定量 PCR(qRT-PCR), 每 2~3 个月进行一次 PML::RAR $\alpha$  转录本检测, 但监测时长不尽相同(表 4)。

【推荐说明】

监测期间若出现 PML::RAR $\alpha$  阳性, 需在 2 周内复测, 若复查阴性, 继续原治疗, 若为阳性, 按照复发治疗。

临床问题 8: 中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)的预防?

【推荐意见】

- 1. 对于初诊 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$  或中枢神经系统(CNS)出血的 APL 患者, 待弥散性血管内凝血(DIC)控制后建议进行至少 4 次鞘内注射化疗药物预防 CNSL(证据等级 2b, 推荐强度 B)。
- 2. 对于初诊 WBC $< 10 \times 10^9/L$  且无颅内出血的

表 3 急性早幼粒细胞白血病(APL)减积治疗汇总

研究	WBC	减积药物
Zhang 等 <sup>[46]</sup> 儿童临床试验	初诊 WBC $> 20 \times 10^9/L$	羟基脲 1.0~2.0 g/d, 分 2~3 次口服。若仍继续增多, 则给予高三尖杉酯碱
Zheng 等 <sup>[17]</sup> 儿童临床试验 (CCLG-APL2016)	初诊或诱导后 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$	羟基脲 10~40 mg $\cdot$ kg $^{-1} \cdot$ d $^{-1}$ , 分 2~3 次口服 阿糖胞苷 40~100 mg/m $^2$ , 静脉滴注, 每日 1 次或每 12 h 1 次 或高三尖杉酯碱 1 mg/m $^2$ , 静脉滴注, 每日 1 次
Kutny 等 <sup>[18]</sup> 儿童临床试验 (COG AAML1331)	初诊 WBC $\geq 10 \times 10^9/L$	羟基脲 120 mg $\cdot$ kg $^{-1} \cdot$ d $^{-1}$ (不超过 4 g/d), 分 4 次口服
Huang 等 <sup>[40]</sup> 儿童临床试验	初诊或诱导治疗期间 WBC $> 10 \times 10^9/L$	羟基脲 100 mg $\cdot$ kg $^{-1} \cdot$ d $^{-1}$ , 直到 WBC $< 10 \times 10^9/L$
Qi 等 <sup>[47]</sup> 儿童 APL 减积治疗历史对照研究(11 例)	初诊 WBC $> 5 \times 10^9/L$	维奈克拉 20~50 mg $\cdot$ m $^{-2} \cdot$ d $^{-1}$ , 每日 1 次 或羟基脲 10~40 mg $\cdot$ kg $^{-1} \cdot$ d $^{-1}$ , 分 2~3 次口服 或阿糖胞苷 40~100 mg/m $^2$ , 静脉滴注, 每日 1 次或每 12 h 1 次 或高三尖杉酯碱 1 mg/m $^2$ , 静脉滴注, 每日 1 次 或蒽环类药物(去甲氧柔红霉素 10 mg $\cdot$ m $^{-2} \cdot$ d $^{-1}$ 或柔红霉素 40 mg $\cdot$ m $^{-2} \cdot$ d $^{-1}$ , 静脉滴注, 2~3 次), 可酌情将剂量减半使用

表 4 微小残留病(MRD)监测情况

研究	监测方法	监测频率及时长
Grimwade 等 <sup>[19]</sup> 前瞻性研究	RQ-PCR	每个疗程后监测 1 次, 巩固治疗后每 3 个月监测 1 次, 持续监测到巩固治疗后 2 年, 最长可达 3 年
2018 年中国 APL 诊疗指南 <sup>[3]</sup>	qPCR	治疗期间每 2~3 个月监测 1 次, 持续监测 2 年
2022 年中国儿童 APL 诊疗指南 <sup>[4]</sup>	qRT-PCR	诱导治疗结束不一定需要监测 MRD, 但巩固治疗结束必须监测 MRD(骨髓标本), 之后每 3~6 个月复查(外周血或骨髓标本), 至少到维持治疗结束后 24 个月
ELN 关于 MRD 监测的专家共识 <sup>[50]</sup>	qRT-PCR	诱导治疗结束时; 随后每 3 个月监测 1 次, 对于初诊 WBC $> 10 \times 10^9/L$ 的患者持续监测至停药后至少 2 年, 对于初诊 WBC $\leq 10 \times 10^9/L$ 的患者在达到 MRD 阴性后可终止监测
ELN 关于 APL 管理的专家共识 <sup>[1]</sup>	qRT-PCR/RQ-PCR	对于初诊 WBC $> 10 \times 10^9/L$ 的患者, 巩固治疗后每 3 个月监测 1 次, 至巩固后 3 年; 对于初诊 WBC $\leq 10 \times 10^9/L$ 的患者, 巩固治疗后 MRD 阴性则不再进行 MRD 监测; 不推荐在临床试验之外进行诱导治疗后的 MRD 评估

注 RQ-PCR: 实时荧光定量 PCR; qPCR: 定量 PCR; qRT-PCR: 逆转录定量 PCR



患者,待 DIC 控制后建议进行鞘内注射化疗药物预防 CNSL,可酌情减少至 2~3 次(证据等级 5,推荐强度 D)。

#### 【证据概要】

在 ATRA 联合化疗时代,一项成人及儿童队列研究表明,806 例 APL 患者中 10 例髓外复发的患者中 9 例复发涉及 CNS,APL 髓外复发在  $WBC > 10 \times 10^9/L$  的患者中更常见( $P=0.0014$ ),且预后较差( $P=0.04$ )<sup>[51]</sup>;另一项 739 例成人 APL 患者的队列研究,未进行鞘内注射化疗药物预防 CNSL,诱导治疗期间 CNS 出血的发生(5 年累积发生率 18.7%, $P=0.006$ )是 CNS 复发的独立危险因素<sup>[52]</sup>。

在 ATRA 联合砷剂时代,AAML1331 研究中<sup>[18]</sup>,仅对非创伤性脑脊液中存在白血病细胞或 CNS 出血的患者进行了三联鞘内注射,结果显示 154 例患者中 3 例复发,其中仅 1 例  $WBC < 10 \times 10^9/L$  复发伴 CNS2;国内关于儿童 APL 研究,如 CCLG-APL2016 研究<sup>[17]</sup>、SCCLG-APL<sup>[53]</sup>,均对所有 APL 患者进行三联鞘内注射(阿糖胞苷+地塞米松)预防 CNSL。在 CCLG-APL2016 研究中(193 例),仅 1 例患者复发时伴有 CNSL;在 SCCLG-APL 研究中(82 例),中位随访时间 3.0 年无 CNS 复发患者。

#### 【推荐说明】

APL 患者 CNSL 的发生率很低,而诱导治疗期间出血风险高,2019 年 ELN 专家共识<sup>[54]</sup>建议在诱导治疗期间应避免腰椎穿刺等有创性操作,CNSL 的预防应推迟至血液学缓解后。目前国内推荐对于所有 APL 患者均进行椎管内注射化疗药物预防 CNSL,本指南也推荐对所有患者均进行鞘内注射化疗药物预防 CNSL,但需待 DIC 控制后进行。对于初诊 APL 合并有颅内出血的患者应根据出血部位、生命体征、影像学评估结果,考虑鞘内注射化疗药物的时机。

临床问题 9: 儿童复发 APL 患者的预后不良因素?

#### 【推荐意见】

儿童复发 APL 患者的预后不良因素包括:①复发时间较早:  $CR_1 < 18$  个月(证据等级 4,推荐强度 C);②复发后骨髓造血干细胞移植(HSCT)前未达到 CR(证据等级 4,推荐强度 C);③初诊时已使用 ATO 治疗(证据等级 2b,推荐强度 B)。

#### 【证据概要】

指南工作组共纳入 5 项回顾性队列研究,报告了复发 APL 患者预后不佳的 3 类危险因素:①复发时间较早(3 个研究,共 473 例):在一项儿童研究中

(24 例),从诊断到复发  $< 18$  个月是复发 APL 预后不良的危险因素(OS:  $HR=13.15$ , 95%  $CI$ : 2.65 ~ 65.11,  $P=0.002$ ; EFS:  $HR=8.94$ , 95%  $CI$ : 2.33 ~ 34.36,  $P=0.001$ )<sup>[55]</sup>。在一项儿童及成人研究中(155 例), $CR_1 \geq 1.5$  年是复发 APL 预后较好的保护因素(OS:  $HR=0.410$ , 95%  $CI$ : 0.183 ~ 0.919,  $P=0.03$ ; EFS:  $HR=0.401$ , 95%  $CI$ : 0.210 ~ 0.764,  $P=0.006$ )<sup>[56]</sup>;在一项成人研究中(294 例) $CR_1 < 12$  个月是复发 APL 预后不良的危险因素(OS:  $HR=1.56$ , 95%  $CI$ : 1.07 ~ 2.26,  $P=0.02$ )<sup>[57]</sup>。②移植前未达到 CR 是复发 APL 预后不良的危险因素(1 个儿童研究,55 例):移植前未达到 CR 的患者与复发后达到  $CR_2+CR_3$  的患者相比,5 年 OS 率[46% (95%  $CI$ : 17% ~ 71%) 对 81% (95%  $CI$ : 66% ~ 90%)],  $P=0.013$  和 DFS 率[46% (95%  $CI$ : 17% ~ 71%) 对 76% (95%  $CI$ : 61% ~ 87%)],  $P<0.001$ ]均显著偏低<sup>[58]</sup>。③初诊时已使用 ATO 治疗(1 个青少年及成人研究,64 例):初始治疗中已应用过 ATO 但仍复发的 APL 患者,与未应用过 ATO 而复发的患者相比 OS 率( $HR=2.56$ , 95%  $CI$ : 1.01 ~ 6.52,  $P=0.048$ )和 RFS 率( $HR=4.74$ , 95%  $CI$ : 1.99 ~ 11.22,  $P<0.0005$ )更低<sup>[59]</sup>。

#### 【推荐说明】

较早复发、移植前未达到 CR、初诊时已使用 ATO 治疗与儿童复发 APL 预后不佳相关。因此,对具有危险因素的 APL 复发患者需要更积极的治疗。但由于目前儿童 APL 复发研究较少,其预后不良因素如遗传学异常等需待进一步探索。

临床问题 10: 首次复发 APL 的治疗方案?

#### 【推荐意见】

1. 建议进行 APL 细胞 ATRA 及砷剂耐药变异位点检测(证据等级 2b,推荐强度 B)。

2. 复发后治疗:

(1)如初诊时采用 ATRA+化疗,建议复发时应用 ATRA+砷剂再诱导治疗(证据等级 2b,推荐强度 B);

(2)如初诊时采用 ATRA+砷剂治疗,建议复发后进行如下治疗:

① 建议进行 ATRA+砷剂+维奈克拉+化疗再诱导治疗(证据等级 4,推荐强度 C);如存在 ATRA 耐药变异位点,可去除 ATRA,如存在砷剂耐药变异位点,可考虑去除砷剂(证据等级 4,推荐强度 C)。

②如经过 ATRA+砷剂+化疗+维奈克拉再诱导治疗后达到分子生物学 CR,可结合前期治疗反应、



儿童生存质量、儿童及监护人意见综合评估,选择进行异基因 HSCT 或含有维奈克拉的维持治疗(证据等级 5, 推荐强度 D);如经过 ATRA+砷剂+化疗+维奈克拉治疗后仍然未能达到分子生物学 CR, 建议行异基因 HSCT(证据等级 2b, 推荐强度 B)。

3. 对于 APL 复发伴 CNSL 的患者,建议在上述复发后治疗的基础上增加鞘内注射次数,可考虑额外应用脑及脊髓放疗或大剂量阿糖胞苷治疗(证据等级 5, 推荐强度 D)。

#### 【证据概要】

1. 关于复发时进行 APL 细胞 ATRA 和砷剂耐药突变检测:纳入 2 项队列研究、1 篇病例系列及 2 篇成人病例报告,因治疗方式存在异质性故未合并。一项成人复发 APL 前瞻性队列研究(35 例)中(初诊时曾应用砷剂),复发时存在砷剂耐药的患者死亡率更高(84.6% 对 22.7%,  $\chi^2=12.612$ ,  $P<0.001$ );含有 PML 基因变异的患者死亡率更高(88.9% 对 30.8%,  $P=0.005$ );4 例同时存在 PML 和 RAR $\alpha$  基因变异的患者均未能缓解<sup>[60]</sup>。一项成人复发 APL 回顾性队列研究(30 例)显示 PML 的变异与 ATO 耐药( $P<0.0001$ )、复发次数( $P=0.001$ )、早期复发( $P=0.013$ )相关<sup>[61]</sup>。一项成人病例系列研究(9 例)中,复发后根据 APL 细胞耐药变异检测结果调整治疗,88.9% 达到 CR, 11.1% 达到部分缓解<sup>[45]</sup>。1 篇成人病例报告显示初诊时 ATRA+ATO 治疗的患者,复发后同时存在 PML A216V 变异和 RAR $\alpha$  R394W 变异,经过 ATRA+ATO+化疗治疗未缓解<sup>[62]</sup>。1 篇成人病例报告显示经过 ATRA+化疗、ATRA+ATO 及异基因 HSCT 的患者二次复发时检测出 PML 基因 A216V 变异<sup>[63]</sup>。

2. 复发治疗:对于初始治疗未应用 ATO,复发后应用 ATO 再诱导治疗达到分子生物学缓解的患者,共纳入 2 项回顾性队列研究:一项儿童研究(51 例)结果显示初始治疗采用 ATRA+化疗,复发时应用 ATRA+ATO (18 例)的患者比应用 ATRA+化疗(33 例)的患者 10 年 OS 率[94.4% (95% CI: 84.4% ~ 100%) 对 72.1% (95% CI: 58.2% ~ 89.4%)],  $P=0.087$  和 EFS 率[77.8% (95% CI: 60.8% ~ 99.6%) 对 62.9% (95% CI: 48.2% ~ 82.0%)],  $P=0.390$ ] 有增高趋势,但未达统计学差异<sup>[64]</sup>。一项成人队列研究(198 例)显示复发前未应用 ATO 的患者,复发后应用含有砷剂方案再诱导的患者移植后 4 年 RFS 率(88.2% 对 75.0%,  $P=0.028$ ) 和 OS 率(92.8% 对 79.8%,  $P=0.027$ ) 均较高<sup>[65]</sup>。

对于初始治疗应用 ATO,后出现复发的 APL 患者,共纳入 1 项单臂临床试验、1 项回顾性队列研究、1 项病例报告、1 项探索性临床研究。一项成人单臂临床试验中,24 例复发 APL 患者(初诊应用 ATO,未应用 ATRA),复发后应用 ATO 再诱导治疗,19 例再次达到缓解<sup>[66]</sup>。一项成人回顾性队列研究(25 例)中,初次复发时,有 16 例仍然应用 ATRA+ATO/四硫化四砷(ATS)再诱导,其中有 10 例(62.5%)再次达到 CR, 4 例未缓解,2 例发生治疗相关性死亡;其余患者复发时应用化疗或吉妥珠单抗奥佐米星,诱导治疗后存活的患者中总体二次复发率高达 78.9%<sup>[67]</sup>。一项成人病例报告显示,1 例初始治疗应用 ATRA+ATO+化疗的 APL 成人患者在复发时发现 RAR $\alpha$ -LBD 区域基因突变,再次应用 ATO+ATRA 效果不佳,应用维奈克拉单药达到 CR,后因经济原因未接受移植,巩固治疗 4 个月后二次复发<sup>[68]</sup>。一项探索性临床研究纳入 5 例初始治疗含 ATO 或 RIF 的成人复发 APL 患者,复发后应用 V-CAG 方案(维奈克拉+阿糖胞苷+阿克拉霉素+G-CSF)治疗后 4 例达到 CR, 1 例达到部分缓解并序贯 HSCT,之后 5 例均维持 CR<sup>[45]</sup>。

在自体 HSCT 与异基因 HSCT 的选择方面,纳入了 3 项回顾性队列研究和 2 项前瞻性队列研究(表 5);对于移植前 MRD 阳性的患者,建议行异基因 HSCT。

3. APL 复发伴 CNSL 的治疗:纳入 1 项病例系列研究、1 项队列研究和 1 项病例报告。一项儿童及成人病例系列研究显示,CNS 复发的儿童及成人 APL 患者(17 例),应用 ATO+甘露醇治疗后,脑脊液砷浓度约为血砷浓度的 99.7%, 5 年 OS 率为 82.4%, EFS 率为 52.9%<sup>[71]</sup>。一项儿童及成人前瞻性队列研究中,CNS 复发的 APL 患者应用不含 ATO 的系统治疗,联合三联鞘内注射,中位生存时间仍明显低于仅骨髓复发的患者<sup>[51]</sup>;一项成人病例报告显示,脑脊液中的砷浓度与血浆砷浓度相关性好<sup>[72]</sup>,提示砷剂能透过血脑屏障。

对于合并 CNSL 的 APL 患者的局部治疗,COG 的儿童 APL 研究中有复发 APL 患者的脑脊液转阴后再进行 5~6 次三联鞘内注射(甲氨蝶呤+氢化可的松+阿糖胞苷)的报道<sup>[18]</sup>。一项成人探索性研究(一线治疗未用 ATO)在 CNS 复发后(9 例)首选 ATO+ATRA 治疗,并行多次三联鞘内注射,患者均达到分子生物学缓解,缓解后分别应用全脑放疗、移植、大剂量阿糖胞苷<sup>[56]</sup>。





【推荐说明】

对于初治时含或不含砷剂的 APL 患者,复发后均推荐采用以砷剂为基础的治疗方案,这与 2016 年国际专家小组<sup>[73]</sup>、2020 年欧洲肿瘤协会<sup>[74]</sup>及 2018 年日本血液学会<sup>[75]</sup>观点一致。由于初诊已应用砷剂的患者复发后单用砷剂二次复发率较高,建议在复发后 ATRA+ATO+化疗基础上联用维奈克拉。维奈克拉为一种口服的小分子 BCL-2 抑制剂<sup>[76]</sup>,在儿童 AML 中已证实其安全性<sup>[77-79]</sup>和有效性<sup>[80]</sup>。基于以上证据,建议在复发后 ATRA+ATO+化疗基础上联用维奈克拉,如治疗后达到分子生物学 CR,可结合前期治疗反应、儿童生存质量、儿童及监护人意见综合评估,选择含有维奈克拉的维持治疗或进行异基因 HSCT;如经过 ATRA+砷剂+化疗+维奈克拉治疗后仍然未达分子生物学 CR,建议行异基因 HSCT。国外亦有关于吉妥珠单抗奥佐米星单药<sup>[81]</sup>或联合 ATRA 及 ATO<sup>[82]</sup>治疗成人复发 APL 的单臂临床试验的报道。复发 APL 患儿可酌情参加国内开展的临床试验,如 ChiCTR2400082058、ChiCTR2300074053 等。

临床问题 11:在 APL 诱导治疗期间,凝血异常如何处理?

【推荐意见】

1. 一旦怀疑 APL,应尽早给予 ATRA (证据等级 2b,推荐强度 B)和砷剂(证据等级 5,推荐强度 D)治疗。

2. 通过输注单采血小板尽可能维持 PLT>30×10<sup>9</sup>/L;如有活动性出血或 WBC>10×10<sup>9</sup>/L,则尽可

能维持 PLT>50×10<sup>9</sup>/L(证据等级 4,推荐强度 D)。

3. 新鲜冰冻血浆、冷沉淀、纤维蛋白原等输注尽可能维持纤维蛋白原>1.5 g/L、INR<1.5~2.0,维持 PT 及 APTT 在正常范围内(证据等级 2b,推荐强度 C)。

【证据概述】

指南证据工作组进行了定性研究,共纳入 3 篇与 APL 诱导治疗期间凝血异常处理相关的回顾性研究。一项儿童及成人 APL 研究显示,在 45 例高危 APL 患者(WBC>10×10<sup>9</sup>/L)中,ATRA 延迟至疑诊后 3~4 d 开始应用比疑诊 APL 0~2 d 开始应用早期死亡率更高(80%对 20%, $P=0.01$ )<sup>[32]</sup>。一项成人 APL 病例对照研究(67 例)显示,纤维蛋白原水平≤1.5 g/L( $P=0.025$ )、APTT 延长( $P=0.021$ )的 APL 患者早期死亡率更高<sup>[48]</sup>。一项 27 例成人 APL 合并颅内出血患者的病例对照研究中,出现颅内出血时的 PLT 和纤维蛋白原的中位水平分别为 22×10<sup>9</sup>/L 和 1.24 g/L,其中早期死亡患者与存活患者相比,PT 更长[(18.0±6.03)s 对 (14.7±1.93)s, $P=0.029$ ],D-二聚体水平更高[(22.4±13.55)mg/L 对 (10.8±10.63)mg/L, $P=0.029$ ]<sup>[49]</sup>。我国 2018 年 APL 诊疗指南<sup>[3]</sup>及 ELN2019 年 APL 共识<sup>[1]</sup>建议一旦怀疑 APL,应立即给予 ATRA 治疗,通过输注新鲜冰冻血浆、纤维蛋白原和(或)冷沉淀、血小板等成分来维持 PLT 在 (30~50)×10<sup>9</sup>/L 以上、纤维蛋白原在 1.5 g/L 以上、INR<1.5~2.0。在诱导治疗期间应继续支持治疗,直到凝血障碍的临床体征和实验室指标恢复正常。砷剂在儿童 APL 治疗中的有效性和安全性已得到

表 5 复发急性早幼粒细胞白血病(APL)造血干细胞移植(HSCT)治疗队列研究汇总

作者	年份	研究类型	研究对象	主要结果
Testi 等 <sup>[64]</sup>	2021	回顾性队列研究	儿童(51 例)	自体 HSCT 与异基因 HSCT 的儿童(移植前 MRD 均阴性)OS 率(87.5%对 76.0%)和 EFS 率(72.9%对 70.6%)差异均无统计学意义
Yamamoto 等 <sup>[58]</sup>	2020	回顾性队列研究	儿童(95 例)	CR <sub>2</sub> 阶段(初次复发后达到 CR)接受移植的患者中,自体 HSCT 和异基因 HSCT 的 5 年 OS 率(85%对 78%, $P=0.648$ )和 CIR(9%对 11%, $P=0.828$ )差异均无统计学意义
Dvorak 等 <sup>[69]</sup>	2008	回顾性队列研究	儿童(32 例)	自体 HSCT 和异基因 HSCT 的 5 年 OS 率[82%(51%~96%)对 76%(55%~90%), $P=1.00$ ]和 EFS 率[73%(95%CI 43%~91%)对 71%(95%CI 50%~86%), $P=0.81$ ]相近;自体 HSCT 复发率偏高(27%对 9.5%, $P=0.19$ ),但差异无统计学意义
Meloni 等 <sup>[70]</sup>	1997	前瞻性队列研究	儿童及成人(15 例)	自体 HSCT 患者中,移植前 MRD 阳性的患者复发率较高(100%对 12.5%, $P=0.001$ )
Lengfelder 等 <sup>[56]</sup>	2015	队列研究(包含前瞻及回顾部分)	成人(155 例)	异基因 HSCT 组与自体 HSCT 组的 3 年 OS 率(79%对 77%, $P=0.81$ )和 CIR(39%对 37%, $P=0.80$ )相近,但移植前 MRD 阳性的患者多采用异基因 HSCT

注 MRD:微小残留病;OS:总生存;EFS:无事件生存;CR:完全缓解;CIR:累积复发率



证实<sup>[17-18]</sup>, ATRA 联合砷剂治疗使得 APL 的早期死亡率进一步下降, 因此, 指南专家组建议在尽早开始 ATRA 治疗的同时也应尽快开始砷剂的治疗。

【推荐说明】

关于 APL 患者凝血异常的治疗, 一些抗凝、抗纤溶的药物如肝素<sup>[83]</sup>、人可溶性重组血栓调节蛋白<sup>[84-85]</sup>、氨甲环酸和氨基己酸<sup>[86-87]</sup>也被用于临床, 但存在争议, 可能会使出血和血栓形成风险增加, 故本指南暂不推荐使用。

临床问题 12: DS 的危险因素、预防及治疗?

【推荐意见】

1. 治疗前 WBC>5×10<sup>9</sup>/L、肾功能不全和体重指数升高为 APL 患者发生 DS 的危险因素(证据等级 3b, 推荐强度 B)。
2. 使用糖皮质激素预防 DS 的益处尚不明确, 对于 WBC>10×10<sup>9</sup>/L 或 WBC 增长迅速的患者可酌情预防性应用(证据等级 5, 推荐强度 D)。
3. 一旦怀疑 DS, 立即予地塞米松 10 mg·m<sup>-2</sup>·次<sup>-1</sup>(单次最大量为 10 mg), 每日 1 次, 必要时可每 12 h 1 次, 症状体征好转后减停, 一般不超过 2 周(证据等级 4, 推荐强度 C)。根据患者 DS 严重程度, 酌

情停用分化剂(ATRA 和/或砷剂)(证据等级 5, 推荐强度 D)。

【证据概要】

共纳入 DS 危险因素的文献 2 篇, 均为病例对照研究, 一项研究(739 例)表明治疗前 WBC>5×10<sup>9</sup>/L ( $P=0.021$ )、肌酐水平升高( $P=0.004$ )与发生严重 DS 的风险增加相关<sup>[13]</sup>。在 Breccia 等<sup>[88]</sup>的研究中(144 例), 体重指数升高是发生 DS 的独立危险因素(95% CI: 1.5 ~ 34.95,  $P=0.014$ )。

共纳入预防 DS 的文献 5 篇, 4 篇为临床试验中应用皮质类固醇预防 DS 的描述性分析, 1 篇为历史对照研究。共纳入 DS 治疗相关文献 6 篇, 1 篇为历史对照研究, 4 篇为临床试验中应用皮质类固醇治疗 DS 的描述性分析, 1 篇为病例系列研究。结果见表 6。

【推荐说明】

目前暂无对所有 APL 患者使用皮质类固醇预防 DS 的支持依据, 参考上述研究结果, 对于 WBC 明显增高的患者, 可酌情加用地塞米松预防 DS, 但仍需进一步临床试验确证。

(执笔: 郑胡镛、王林娅)

表 6 分化综合征(DS)预防及治疗汇总表

研究	预防 DS	治疗 DS	DS 相关预后
CCLG-APL 2016 儿童多中心研究 (186 例) <sup>[17]</sup>	治疗前 WBC≥10×10 <sup>9</sup> /L 或诱导后 WBC 迅速上升, 地塞米松 10 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> , 最大量 10 mg/d, 分 1~2 次, WBC<10×10 <sup>9</sup> /L 后减停	地塞米松治疗, 症状好转后减停	41% 出现 DS, 无 DS 相关死亡
COG AAML1331 儿童研究 (154 例) <sup>[18]</sup>	治疗前或治疗后 WBC≥10×10 <sup>9</sup> /L, 地塞米松 2.5 mg/m <sup>2</sup> , 每日 2 次, 直至 WBC<10×10 <sup>9</sup> /L	地塞米松 5.8 mg·m <sup>-2</sup> ·次 <sup>-1</sup> (最大量 10 mg/次), 静脉注射, 每日 2 次, 持续至少 3 d, 直至症状消退, 此时继续以较低预防剂量地塞米松至第 14 天	24.5% (24/98 例) 的标危 APL 患者及 30.4% (17/56 例) 的高危患者出现 DS 症状, 无 DS 相关死亡
GIMEMA APL0406 成人研究 (156 例) <sup>[89]</sup>	泼尼松 0.5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> 直至诱导结束	怀疑 DS 即予地塞米松 10 mg/次, 每 12 h 1 次, 静脉注射, 直到症状消退	16%~19% 出现中重度 DS, 6% 患者出现重度 DS, 2 例患者死于 DS
Ravandi 等 <sup>[16]</sup> 研究	甲基泼尼松龙 50 mg/d, 连续 5 d, 然后迅速减停	未提及	15.8% (13/82 例) 出现 DS, 无 DS 相关死亡
英国 AML17 研究 <sup>[90]</sup>	无预防治疗	地塞米松, 但具体用量和疗程不详	21% (38/178 例) 的低危患者、30% (17/57 例) 高危 APL 患者出现 DS
Montesinos 等 <sup>[13]</sup> 研究	西班牙 LPA99 研究 (564 例): 所有患者均应用泼尼松 0.5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> , 第 1~15 天; LPA96 研究 (175 例): 当 WBC>5×10 <sup>9</sup> /L, 予地塞米松 10 mg/次, 每 12 h 1 次, 使用 7 d	地塞米松 10 mg/次, 每日 2 次; 若 DS 症状仍进展, 停用全反式维甲酸	LPA96 方案中, 30.3% 患者发生 DS, 16.6% 发生严重 DS。LPA99 方案中 23% 患者发生 DS, 11.3% 发生严重 DS。两组差异有统计学意义
Warrell 等 <sup>[91]</sup> 成人 APL 研究	无预防治疗	怀疑 DS 即予地塞米松 10 mg/次, 每 12 h 1 次, 连续 3 d 或更长时间	两年内将 DS 相关死亡率从 33% (3/9) 降低到无死亡病例



**指导委员会成员:**吴敏媛、马军、吴德沛、王建祥、黄晓军、董文革

**共识专家组(按姓氏笔画排序):**

牵头:王天有(国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院),刘玉峰(郑州大学第一附属医院),郑胡镛(国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院)

制定:于洁(重庆医科大学附属儿童医院),马廉(深圳市儿童医院),方拥军(南京医科大学附属儿童医院),方建培(中山大学孙逸仙纪念医院),冯晓勤(南方医科大学南方医院),师晓东(首都儿科研究所附属儿童医院),刘安生(西安交通大学附属儿童医院、西安市儿童医院),刘炜(河南省儿童医院),江华(广州市妇女儿童医疗中心),何志旭(贵州医科大学附属医院),沈树红(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心),张瑞东(国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院),陈静(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心),竺晓凡(中国医学科学院血液病医院),金润铭(华中科技大学同济医学院附属协和医院),胡绍燕(苏州大学附属儿童医院),胡群(华中科技大学同济医学院附属同济医院),徐晓军(浙江大学医学院附属儿童医院),高举(四川大学华西第二医院),彭晓霞(国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院),蒋慧(上海市儿童医院),翟晓文(复旦大学附属儿科医院),鞠秀丽(山东大学齐鲁医院)

**秘书组(证据评价组)成员(按姓氏笔画排序):**首都医科大学附属北京儿童医院(王林娅、朱颖、刘雅莉、许清源、李雁铭、杨菲菲、何红波、张宇轩、郑雪岭、黄俊涛、常恒辉、董丁丁、温晓佳)

**外审专家(按姓氏笔画排序):**主鸿鹄(首都医科大学附属北京朝阳医院),田新(昆明市儿童医院),汤永民(浙江大学医学院附属儿童医院),罗学群(中山大学附属第一医院),廖宁(广西医科大学第一附属医院)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet [J]. Blood, 2019, 133 (15):1630-1643. DOI: 10.1182/blood-2019-01-894980.
- [2] Pollyea DA, Altman JK, Assi R, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21 (5): 503-513. DOI: 10.6004/jncn.2023.0025.
- [3] 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(2018年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39 (3): 179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.002.  
Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Doctor Association; Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia (2018) [J]. Chin J Hematol, 2018, 39 (3): 179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.002.
- [4] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会. 中国儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗指南[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(2): 81-88. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20211103-01309.  
Pediatric Oncology Committee, China Anti-Cancer Association (CCCC). Chinese guideline for diagnosis and treatment of childhood acute promyelocytic leukemia [J]. Chin J Appl Clin
- Pediatr, 2022, 37 (2): 81-88. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20211103-01309.
- [5] 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.
- [6] Asou N, Fujita H, Shinagawa K. JSH guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues: leukemia: 2. Acute promyelocytic leukemia (APL) [J]. Int J Hematol, 2017, 106 (4):459-470. DOI: 10.1007/s12185-017-2318-x.
- [7] Sobas M, Talaron-Forcadell MC, Martínez-Cuadrón D, et al. PLZF-RAR $\alpha$ , NPM1-RAR $\alpha$ , and Other Acute Promyelocytic Leukemia Variants: The PETHEMA Registry Experience and Systematic Literature Review [J]. Cancers (Basel), 2020, 12 (5):1313. DOI: 10.3390/cancers12051313.
- [8] Sanz MA, Lo Coco F, 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] Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, et al. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children [J]. Blood, 2005, 106 (2):447-453. DOI: 10.1182/blood-2004-05-1971.
- [10] Testi AM, Pession A, Diverio D, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results from the International Consortium for Childhood APL [J]. Blood, 2018, 132 (4):405-412. DOI: 10.1182/blood-2018-03-836528.
- [11] Ortega JJ, Madero L, Martín G, et al. Treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for children with acute promyelocytic leukemia: a multicenter study by the PETHEMA Group [J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (30):7632-7640. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.3359.
- [12] 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. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4006.
- [13] Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors [J]. Blood, 2009, 113 (4):775-783. DOI: 10.1182/blood-2008-07-168617.
- [14] Lou Y, Ma Y, Suo S, et al. Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide-based frontline therapy [J]. Leuk Res, 2015, 39 (9):938-944. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.05.016.
- [15] Chen X, Fan S, Zhao Y, et al. Gene mutations in acute promyelocytic leukemia early death in patients treated with arsenic trioxide alone [J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23 (10):2171-2180. DOI: 10.1007/s12094-021-02625-6.
- [16] 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. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6130.
- [17] Zheng H, Jiang H, Hu S, et al. Arsenic Combined With All-Trans Retinoic Acid for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the CCLG-APL2016 Protocol Study [J]. J





- Clin Oncol, 2021, 39 (28): 3161-3170. DOI: 10.1200/JCO.20.03096.
- [18] Kutny MA, Alonzo TA, Abila O, et al. Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial [J]. JAMA Oncol, 2022, 8 (1):79-87. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.5206.
  - [19] 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. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1533.
  - [20] Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, et al. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the Randomized MRC Trial [J]. Blood, 1999, 93(12):4131-4143.
  - [21] Jurcic JG, Nimer SD, Scheinberg DA, et al. Prognostic significance of minimal residual disease detection and PML/RAR-alpha isoform type: long-term follow-up in acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2001, 98 (9): 2651-2656. DOI: 10.1182/blood.v98.9.2651.
  - [22] Gale RE, Hills R, Pizzey AR, et al. Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy in acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2005, 106(12):3768-3776. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1746.
  - [23] Souza Melo CP, Campos CB, Dutra AP, et al. Correlation between FLT3-ITD status and clinical, cellular and molecular profiles in promyelocytic acute leukemias [J]. Leuk Res, 2015, 39 (2):131-137. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.11.010.
  - [24] Kutny MA, Moser BK, Laumann K, et al. FLT3 mutation status is a predictor of early death in pediatric acute promyelocytic leukemia: a report from the Children's Oncology Group [J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(4):662-667. DOI: 10.1002/pbc.24122.
  - [25] Noguera NI, Breccia M, Divona M, et al. Alterations of the FLT3 gene in acute promyelocytic leukemia: association with diagnostic characteristics and analysis of clinical outcome in patients treated with the Italian AIDA protocol [J]. Leukemia, 2002, 16(11):2185-2189. DOI: 10.1038/sj.leu.2402723.
  - [26] Iland HJ, Collins M, Bradstock K, et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APL4 study: a non-randomised phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2015, 2 (9): e357-366. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00115-5.
  - [27] Poiré X, Moser BK, Gallagher RE, et al. Arsenic trioxide in front-line therapy of acute promyelocytic leukemia (C9710): prognostic significance of FLT3 mutations and complex karyotype [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55 (7): 1523-1532. DOI: 10.3109/10428194.2013.842985.
  - [28] Cicconi L, Divona M, Ciardi C, et al. PML-RAR $\alpha$  kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy [J]. Leukemia, 2016, 30 (10): 1987-1992. DOI: 10.1038/leu.2016.122.
  - [29] Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials [J]. Blood, 2010, 116 (3):354-365. DOI: 10.1182/blood-2009-11-254441.
  - [30] Beitinjane A, Jang S, Roukoz H, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: a systematic review [J]. Leuk Res, 2010, 34 (7): 831-836. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.01.001.
  - [31] Conneely SE, Stevens AM. Advances in Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia [J]. Children (Basel), 2020, 7 (2): 11. DOI: 10.3390/children7020011.
  - [32] Altman JK, Rademaker A, Cull E, et al. Administration of ATRA to newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia is delayed contributing to early hemorrhagic death [J]. Leuk Res, 2013, 37 (9): 1004-1009. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.05.007.
  - [33] Bernard J, Weil M, Boiron M, et al. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin [J]. Blood, 1973, 41 (4):489-496.
  - [34] 裴仁治, 马俊霞, 刘旭辉, 等. 全反式维甲酸联合化疗治疗小儿急性早幼粒细胞白血病 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2008, 17(5):364-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2008.05.017.
  - Pei R, Ma J, Liu X, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid and chemotherapy [J]. J Leuk & Lymphoma, 2008, 17(5):364-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2008.05.017.
  - [35] Mathews V, George B, Lakshmi KM, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity [J]. Blood, 2006, 107 (7): 2627-2632. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3532.
  - [36] Ma H, Yang J. Insights into the All-trans-Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Combination Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis [J]. Acta Haematol, 2015, 134 (2): 101-108. DOI: 10.1159/000369242.
  - [37] 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.
  - [38] 樊重, 杨良春, 陈以乔, 等. 儿童非高危急性早幼粒细胞白血病诱导期加一剂蒽环类治疗的疗效和安全性 SCCLG/SCCCG-APL 协作组 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2024, 29(2):86-90, 96. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2024.02.005.
  - Fan Z, Yang L, Chen Y, et al. Efficacy and safety of adding a dose of anthracyclines for induction treatment in pediatric nonhigh-risk acute promyelocytic leukemia [J]. J China Pediatr Blood Cancer, 2024, 29(2):86-90,96. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2024.02.005.
  - [39] 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: 1533033820937008. DOI: 10.1177/1533033820937008.



- [40] Huang DP, Yang LC, Chen YQ, et al. Long-term outcome of children with acute promyelocytic leukemia: a randomized study of oral versus intravenous arsenic by SCCLG-APL group [J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13 (1): 178. DOI: 10.1038/s41408-023-00949-w.
- [41] Lin X, Qiao N, Shen Y, et al. Integration of Genomic and Transcriptomic Markers Improves the Prognosis Prediction of Acute Promyelocytic Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (13): 3683-3694. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4375.
- [42] Chen L, Zhu HM, Li Y, et al. Arsenic trioxide replacing or reducing chemotherapy in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia (APL2012 trial) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118 (6): e2020382118. DOI: 10.1073/pnas.2020382118.
- [43] Ma YF, Lu Y, Wu Q, et al. Oral arsenic and retinoic acid for high-risk acute promyelocytic leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1): 148. DOI: 10.1186/s13045-022-01368-3.
- [44] Wang HY, Gong S, Li GH, et al. An effective and chemotherapy-free strategy of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia in all risk groups (APL15 trial) [J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12 (11): 158. DOI: 10.1038/s41408-022-00753-y.
- [45] Wang QQ, Wang HF, Zhao JZ, et al. Venetoclax for arsenic-resistant acute promyelocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2022, 197 (5): e58-e60. DOI: 10.1111/bjh.18061.
- [46] Zhang L, Zhu X, Zou Y, et al. Effect of arsenic trioxide on the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China [J]. *Int J Hematol*, 2011, 93 (2): 199-205. DOI: 10.1007/s12185-011-0768-0.
- [47] Qi P, Wang L, Li H, et al. Venetoclax as a cytorreduction therapy for acute promyelocytic leukaemia: A single-centre experience [J]. *Br J Haematol*, 2023, 203 (5): 892-895. DOI: 10.1111/bjh.19119.
- [48] Hassan IB, Zaabi M, Alam A, et al. Characteristics features and factors influencing early death in Acute promyelocytic leukemia; Experience from United Arab Emirates (UAE) [J]. *Int J Hematol*, 2017, 106 (1): 90-98. DOI: 10.1007/s12185-017-2211-7.
- [49] Li H, Niu T, Huang J, et al. The characteristics and long-term outcomes of acute promyelocytic leukemia patients with early intracranial hemorrhage [J]. *Int J Hematol*, 2023, 117 (4): 538-543. DOI: 10.1007/s12185-022-03515-5.
- [50] Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party [J]. *Blood*, 2018, 131 (12): 1275-1291. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
- [51] de Botton S, Sanz MA, Chevret S, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy [J]. *Leukemia*, 2006, 20 (1): 35-41. DOI: 10.1038/sj.leu.2404006.
- [52] Montesinos P, Díaz-Mediavilla J, Debén G, et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis [J]. *Haematologica*, 2009, 94 (9): 1242-1249. DOI: 10.3324/haematol.2009.007872.
- [53] Yang MH, Wan WQ, Luo JS, et al. Multicenter randomized trial of arsenic trioxide and Realgar-Indigo naturalis formula in pediatric patients with acute promyelocytic leukemia: Interim results of the SCCLG-APL clinical study [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (12): 1467-1473. DOI: 10.1002/ajh.25271.
- [54] Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2009, 113 (9): 1875-1891. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150250.
- [55] Marjerrison S, Antillon F, Bonilla M, et al. Outcome of children treated for relapsed acute myeloid leukemia in Central America [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61 (7): 1222-1226. DOI: 10.1002/pbc.24942.
- [56] Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (5): 1084-1091. DOI: 10.1038/leu.2015.12.
- [57] Holter Chakrabarty JL, Rubinger M, Le-Rademacher J, et al. Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (7): 1021-1025. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.025.
- [58] Yamamoto S, Tomizawa D, Kudo K, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute promyelocytic leukemia in Japan [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67 (5): e28181. DOI: 10.1002/pbc.28181.
- [59] Lou Y, Suo S, Tong Y, et al. Outcomes and prognostic factors of first relapsed acute promyelocytic leukemia patients undergoing salvage therapy with intravenous arsenic trioxide and chemotherapy [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93 (6): 941-948. DOI: 10.1007/s00277-013-2000-1.
- [60] Zhu HH, Qin YZ, Huang XJ. Resistance to arsenic therapy in acute promyelocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (19): 1864-1866. DOI: 10.1056/NEJMc1316382.
- [61] Lou Y, Ma Y, Sun J, et al. Evaluating frequency of PML-RARA mutations and conferring resistance to arsenic trioxide-based therapy in relapsed acute promyelocytic leukemia patients [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94 (11): 1829-1837. DOI: 10.1007/s00277-015-2477-x.
- [62] Zhang X, Pan J. Resistance to arsenic trioxide and retinoic acid therapy in acute promyelocytic leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96 (4): 707-708. DOI: 10.1007/s00277-017-2923-z.
- [63] Lehmann-Che J, Bally C, de Thé H. Resistance to therapy in acute promyelocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (12): 1170-1172. DOI: 10.1056/NEJMc1409040.
- [64] Testi AM, Mohamed S, Diverio D, et al. Outcome of relapsed/refractory acute promyelocytic leukaemia in children, adolescents and young adult patients - a 25-year Italian experience [J]. *Br J Haematol*, 2021, 195 (2): 278-283. DOI: 10.1111/bjh.17637.
- [65] Yanada M, Yano S, Kanamori H, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission: outcomes before and after the introduction of arsenic trioxide [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58 (5): 1061-1067. DOI: 10.1080/10428194.2016.1231406.
- [66] 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.
- [67] Lu J, Huang X, Bao L, et al. Treatment outcomes in relapsed acute promyelocytic leukemia patients initially treated with all-trans retinoic acid and arsenic compound-based combined therapies [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7 (1): 177-182. DOI: 10.3892/ol.2013.1643.
- [68] Li Y, Yu J, Xu Q, et al. Relapsed/refractory acute promyelocytic leukemia with RARA-LBD region mutation was salvaged by venetoclax: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (48):e28076. DOI: 10.1097/MD.00000000000028076.
- [69] Dvorak CC, Agarwal R, Dahl GV, et al. Hematopoietic stem cell transplant for pediatric acute promyelocytic leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(7):824-830. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.04.015.
- [70] Meloni G, Diverio D, Vignetti M, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene [J]. *Blood*, 1997, 90(3):1321-1325.
- [71] Wang H, Cao F, Li J, et al. Arsenic trioxide and mannitol for the treatment of acute promyelocytic leukemia relapse in the central nervous system [J]. *Blood*, 2014, 124 (12): 1998-2000. DOI: 10.1182/blood-2014-04-568121.
- [72] Au WY, Tam S, Fong BM, et al. Elemental arsenic entered the cerebrospinal fluid during oral arsenic trioxide treatment of meningeal relapse of acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107(7):3012-3013. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4175.
- [73] Abala O, Kutny MA, Testi AM, et al. Management of relapsed and refractory childhood acute promyelocytic leukaemia: recommendations from an international expert panel [J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(4):588-601. DOI: 10.1111/bjh.14313.
- [74] Heuser M, Ofra Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 (6):697-712. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.018.
- [75] Fujita H, Ishikawa Y, Yokoyama Y. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. Leukemia-2. Acute promyelocytic leukemia (APL) [J]. *Int J Hematol*, 2020, 111 (6):747-760. DOI: 10.1007/s12185-020-02884-z.
- [76] DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (25): 2768-2778. DOI: 10.1200/JCO.20.03736.
- [77] Karol SE, Alexander TB, Budhraja A, et al. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (4):551-560. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30060-7.
- [78] Winters AC, Maloney KW, Treece AL, et al. Single-center pediatric experience with venetoclax and azacitidine as treatment for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67 (10): e28398. DOI: 10.1002/pbc.28398.
- [79] Rubnitz JE, Kaspers G. How I treat pediatric acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2021, 138 (12): 1009-1018. DOI: 10.1182/blood.2021011694.
- [80] Masetti R, Baccelli F, Leardini D, et al. Venetoclax-based therapies in pediatric advanced MDS and relapsed/refractory AML: a multicenter retrospective analysis [J]. *Blood Adv*, 2023, 7 (16): 4366-4370. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010113.
- [81] Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 2004, 104 (7): 1995-1999. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1550.
- [82] Aribi A, Kantarjian HM, Estey EH, et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and gemtuzumab ozogamicin in recurrent acute promyelocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2007, 109(7):1355-1359. DOI: 10.1002/cncr.22524.
- [83] Hambley BC, Norsworthy KJ, Jasem J, et al. Fibrinogen consumption and use of heparin are risk factors for delayed bleeding during acute promyelocytic leukemia induction [J]. *Leuk Res*, 2019, 83:106174. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.106174.
- [84] Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(1):31-41. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02267.x.
- [85] Matsushita T, Watanabe J, Honda G, et al. Thrombomodulin alfa treatment in patients with acute promyelocytic leukemia and disseminated intravascular coagulation: a retrospective analysis of an open-label, multicenter, post-marketing surveillance study cohort [J]. *Thromb Res*, 2014, 133 (5): 772-781. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.02.025.
- [86] Avvisati G, ten Cate JW, Büller HR, et al. Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia [J]. *Lancet*, 1989, 2(8655):122-124. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)90181-5.
- [87] Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, et al. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients [J]. *Blood*, 1990, 75(11):2112-2117.
- [88] 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.
- [89] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1300874.
- [90] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (13): 1295-1305. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00193-X.
- [91] Warrell RP Jr, Maslak P, Eardley A, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: an update of the New York experience [J]. *Leukemia*, 1994, 8(6):929-933.

(收稿日期:2024-12-06)

(本文编辑:王叶青)

