doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.11.004

论著·临床研究

SCMC APL-2010 方案治疗 44 例儿童急性早幼粒细胞白血病的临床总结

王卓　沈树红　汤燕静　薛惠良　胡文婷　潘慈　汤静燕　顾龙君　陈静

（上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液肿瘤科，上海　200127）

［摘要］　**目的**　评价 SCMC APL-2010 方案治疗儿童急性早幼粒细胞白血病（APL）的疗效。**方法**　收集 2010 年 4 月至 2016 年 7 月采用 SCMC APL-2010 方案治疗的 44 例 APL 患儿的临床资料，采用 Kaplan-Meier 生存分析评估患儿的无事件生存（EFS）率和总生存（OS）率。**结果**　44 例 APL 患儿中，42 例（95%）经 1 个疗程达完全缓解（CR），1 例经 2 个疗程达 CR，总 CR 率为 98%，9 年 EFS 率为 96%±3%，OS 率为 97.7%±2.2%。不良事件中，发生感染 41 例（93%），粒细胞减少 29 例（66%），分化综合征 12 例（27%，其中死亡 1 例），肝功能异常 16 例（36%），胃肠道不良反应 12 例（27%），QT 间期延长 7 例（16%），睾丸炎 1 例（2%），无第二肿瘤发生。**结论**　SCMC APL-2010 方案治疗儿童 APL 预后好，可获得长期生存，但治疗相关感染较多。　［中国当代儿科杂志，2019，21（11）：1073-1078］

［关键词］　急性早幼粒细胞白血病；SCMC APL-2010 方案；生存率；儿童

Clinical effect of the SCMC APL-2010 regimen in treatment of acute promyelocytic leukemia in children: an analysis of 44 cases

WANG Zhuo, SHEN Shu-Hong, TANG Yan-Jing, XUE Hui-Liang, HU Wen-Ting, PAN Ci, TANG Jing-Yan, GU Long-Jun, CHEN Jing. Department of Hematology/Oncology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Chen J, Email: chen-jing@scmc.com.cn)

Abstract: Objective　To study the clinical effect of the SCMC APL-2010 regimen in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) in children. **Methods**　A retrospective analysis was performed for the clinical data of 44 children with APL who received treatment with the SCMC APL-2010 regimen between April 2010 and July 2016. The Kaplan-Meier survival analysis was used to evaluate event-free survival (EFS) rate and overall survival (OS) rate. **Results**　Of the 44 children with APL, 42 (95%) achieved a complete remission (CR) after one course of treatment and 1 achieved CR after two courses of treatment, with an overall CR rate of 98%. The 9-year EFS and OS rates were 96%±3% and 97.7%±2.2% respectively. As for adverse events, 41 (93%) had infection, 29 (66%) had granulocyte reduction, 12 (27%, 1 died) had differentiation syndrome, 16 (36%) had liver dysfunction, 12 (27%) had adverse gastrointestinal reactions, and 7 (16%) had QT prolongation, 1 (2%) had orchitis, and no secondary neoplasm was observed. **Conclusions**　Children with APL receiving the SCMC APL-2010 regimen have a good prognosis and can achieve a long-term survival, while treatment-related infection is commonly seen.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(11): 1073-1078]

Key words: Acute promyelocytic leukemia; SCMC APL-2010 regimen; Survival rate; Child

［收稿日期］2019-05-27；［接受日期］2019-08-26
［基金项目］浦东新区科技发展基金民生科研专项资金医疗卫生项目（PKJ2016-Y36）；国家自然科学基金（81200374）。
［作者简介］王卓，男，博士，主治医师。
［通信作者］陈静，女，副主任医师。Email：chen-jing@scmc.com.cn。

急性早幼粒细胞白血病（acute promyelocytic leukemia, APL）是一种具有特征性细胞遗传学、形态学特点以及显著凝血异常等临床特点的急性白血病，由 t(15;17)(q22;21) 染色体易位、融合形成 PML-RARα 基因引起。儿童期 APL 是一种少见类型的白血病，占儿童急性髓系细胞白血病（acute myeloid leukemia, AML）的 5%~7%[1]。APL 治疗经历了几个不同阶段。在全反式维甲酸（all-trans retinoic acid, ATRA）治疗 APL 前，化疗方案以蒽环类化疗药物为基础，其完全缓解（complete response, CR）率约 70%~80%，5 年无病生存率仅有 35%~45%，且早期病死率高[2]。ATRA 诱导分化治疗开启了 APL 治疗的新篇章，ATRA 联合蒽环类化疗药物成为标准治疗方案，CR 率可达 90% 以上，治愈率达 80%[3]。近二十年来，三氧化二砷（arsenic trioxide, ATO）的应用令 APL 疗效逐年提高，优于标准治疗方案，5 年无病生存率可达 95%[4]。自 1998 年起，上海儿童医学中心（Shanghai Children's Medical Center, SCMC）建立了规范的 APL 治疗方案，又于 2010 年进行了方案修改，将砷剂加入诱导化疗方案，制订出 SCMC 儿童 APL 治疗方案（即 SCMC APL-2010）。本研究对 2010 年 4 月至 2016 年 7 月就诊于本中心并采用 SCMC APL-2010 方案治疗的 44 例初诊 APL 患儿的 9 年治疗情况进行总结分析，为将来修正治疗方案提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2010 年 4 月至 2016 年 7 月在本中心血液肿瘤科就诊并首次住院接受 SCMC APL-2010 方案治疗的 APL 患儿为研究对象。纳入标准：（1）年龄 <18 周岁；（2）首次连续住院治疗时间 >1 周；（3）随访资料齐全。共纳入 44 例 APL 患儿，其中男 27 例（61%），女 17 例（39%），男女比例为 1.6∶1，中位确诊年龄 7.9（2.2~15.1）岁。

1.2 诊断方法

APL 诊断标准为[5]：具有典型的 APL 细胞形态学表现，分子生物学检查 PML-RARα 阳性或细胞遗传学检查 *t*(15;17) 阳性为典型 APL。非典型 APL 显示为少见的 PLZF-RARα、NuMA-RARα、NPM-RARα、Stat5b-RARα、F1P1L1-RARα 等分子改变。

1.3 危险度分组

诱导治疗按危险度分组[5]：（1）低危组：诱导治疗前外周血 WBC $\leqslant 10\times10^9$/L；（2）高危组：诱导治疗前外周血 WBC>10×10^9/L。

1.4 资料收集

所有患儿均在我院规律治疗，收集患儿年龄、性别、血常规、乳酸脱氢酶、不良事件及其治疗方法等资料。

1.5 治疗

1.5.1 全身化疗 一旦确诊立即按 SCMC APL-2010 方案开始治疗，诱导治疗得到 CR 后接受巩固和维持治疗，总疗程共 18 个月。具体方案如下：（1）诱导治疗：ATRA 每日 25 mg/m^2，第 1~28 天，口服；ATO 每日 0.2 mg/kg，第 1~28 天，静脉滴注。起病时 WBC>10×10^9/L 或第 8 天后 WBC>20×10^9/L，加用柔红霉素（daunorubicin, DNR）每日 40 mg/m^2，第 8~10 天，静脉滴注；阿糖胞苷（cytarabine, Ara-c）每日 100 mg/m^2，每 12 h 1 次，第 8~12 天，皮下注射。（2）巩固治疗 1：DNR 每日 40 mg/m^2，第 1~3 天，静脉滴注；Ara-c 每日 100 mg/m^2，每 12 h 1 次，第 1~7 天，皮下注射。巩固治疗 2：ATRA 每日 25 mg/m^2，第 1~28 天，口服；ATO 每日 0.2 mg/kg，第 1~28 天，静脉滴注。巩固治疗 3 同巩固治疗 1。（3）维持治疗：ATRA 每日 25 mg/m^2，第 1~28 天，口服；Ara-c 每日 75 mg/m^2，每 12 h 1 次，第 8~12 天，皮下注射；高三尖杉每日 3 mg/m^2，第 1~7 天，静脉滴注；ATO 每日 0.2 mg/kg，第 1~14 天，静脉滴注。休疗 14 d，Ara-c 每日 75 mg/m^2，每 12 h 1 次，第 8~12 天，皮下注射；巯嘌呤每日 75 mg/m^2，第 1~7 天，口服。共 4 轮，终止治疗。

1.5.2 预防中枢神经系统白血病 APL 患儿在 CR 后接受三联（甲氨蝶呤、Ara-c、地塞米松）鞘注，巩固治疗每阶段各 1 次，维持治疗前 3 轮各 1 次，共 6 次。

1.6 疗效评估及不良事件

疗效评估参照《中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南（2014 年版）》[5]。诱导阶段评估：骨髓评价一般在 4~6 周、血细胞计数恢复后（WBC $\geqslant 2\times10^9$/L，PLT $\geqslant 80\times10^9$/L）进行，此时，

细胞遗传学一般正常。分子学评估一般在 2 个巩固疗程后判断。2 年内每 3 个月应用 PCR 检测融合基因，融合基因持续阴性者继续维持治疗；融合基因阳性者 4 周后复查，复查阴性者继续维持治疗，阳性者按复发处理。不良事件参照常见不良反应事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）分类、分级[6]。

1.7 随访内容

对所有患儿采用门诊、电话、网络等方式随访预后，随访日期截至 2019 年 3 月 31 日，中位随访时间为 5.29（0.04~8.96）年，随访内容包括是否出现复发、任何原因的死亡、不良事件（感染、第二肿瘤）、失访等。失访指完成全部治疗后并且无事件下失去联系。早期死亡指自治疗开始 30 d 内死亡的患儿。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理。非正态分布计量资料以中位数（范围）表示，组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用例数和百分比（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析，并绘制生存曲线，组间生存率的比较采用 log-rank 法。P<0.05 为差异有统计学意义。无事件生存（event-free survival, EFS）期指自诊断至第一次事件或末次随访日期。这段时间的生存率称为 EFS 率。总生存（overall survival, OS）期指自诊断至死亡或末次随访时间。这段时间的生存率为 OS 率。

2 结果

2.1 临床特征

44 例 APL 患儿中，中位 WBC 16.3（0.9~117.5）×10^9/L，中位 PLT 50（11~334）×10^9/L，中位乳酸脱氢酶 884（508~1 877）U/L。高危组 16 例，低危组 28 例，两组间年龄、性别、PLT 比较差异无统计学意义（P>0.05）；高危组乳酸脱氢酶增高比例高于低危组（P<0.05）。见表 1。

2.2 诱导缓解

44 例 APL 患儿均接受诱导缓解治疗，1 例在诱导治疗阶段第 17 天因严重分化综合征（differentiation syndrome, DS）导致急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）早期死亡，余 43 例经 1 个疗程达 CR 为 42 例，1 例经 2 个疗程达 CR，总 CR 率为 98%，中位 CR 时间为 34（29~51）d。

2.3 治疗疗效和生存分析

44 例患儿中 1 例融合基因监测连续 2 次阳性（骨髓涂片细胞学 CR）后行造血干细胞移植，目前存活。Kaplan-Meier 生存分析显示，9 年 EFS 率为 96%±3%，OS 率为 97.7%±2.2%（图 1~2）。低危组 9 年 EFS 率和 OS 率为 100%，均高于高危组（9 年 EFS 率为 88%±8%，9 年 OS 率为 94.1%±8.3%），但两组差异无统计学意义（χ^2=3.388，P=0.070；χ^2=1.709，P=0.208）。见图 3~4。

表 1 高危组和低危组临床特征比较

项目	高危组 (n=16)	低危组 (n=28)	χ^2/Z 值	P 值
确诊年龄 [中位数 (范围), 岁]	8.9 (1.7~14.8)	7.5 (2.2~15.1)	1.411	0.203
性别 [例 (%)]				
男	10(64)	17(61)	0.041	0.871
女	6(38)	11(39)		
PLT [例 (%), ×10^9/L]				
≤ 40	13(81)	15(54)	2.226	0.152
>40	3(19)	13(46)		
乳酸脱氢酶 [例 (%)]*				
正常	0(0)	8(30)	6.404	0.012
增高	16(100)	19(70)		

注：* 示低危组中 1 例乳酸脱氢酶数据缺失。

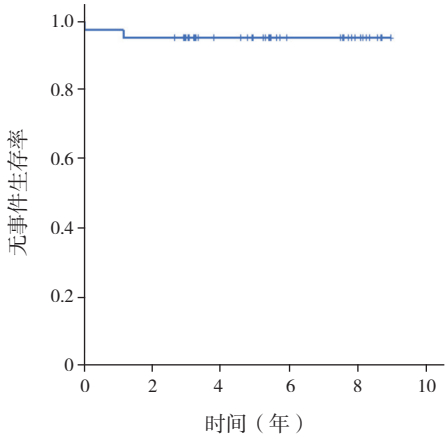

图 1 44 例 APL 患儿 9 年无事件生存曲线

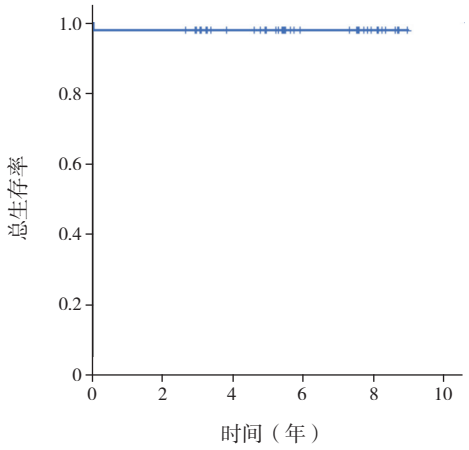

图 2　44 例 APL 患儿 9 年总体生存曲线

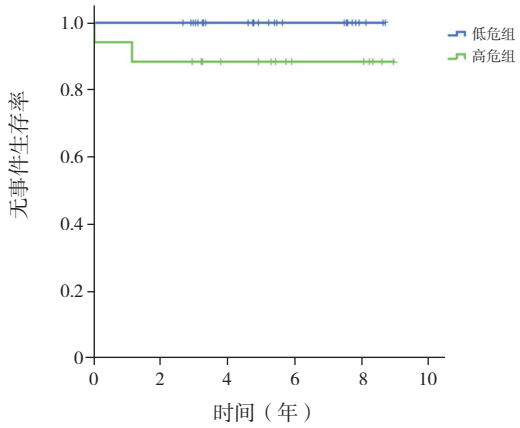

图 3　高危组和低危组 APL 患儿 9 年无事件生存曲线

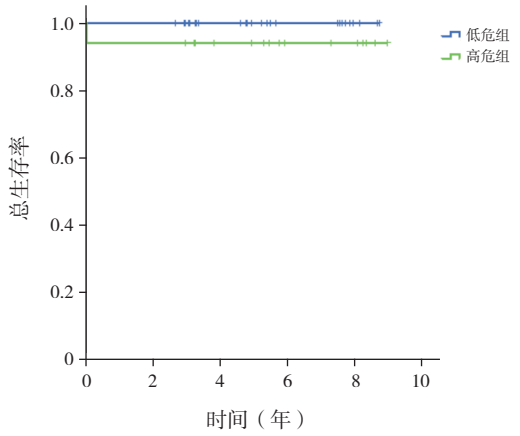

图 4　高危组和低危组 APL 患儿 9 年总体生存曲线

2.4　治疗相关不良事件分析

44 例 APL 患儿中，发生感染 41 例（93%）、粒细胞减少 29 例（66%）、肝功能损害 1~2 级 16 例（36%）、DS 12 例（27%，其中死亡 1 例）、胃肠道疾病 12 例（27%）、QT 间期延长 7 例（16%）、睾丸炎 1 例（2%）。

12 例发生 DS 患儿的具体症状包括：发热、呕吐、头晕头痛、水肿、呼吸困难等。其中 1 例因严重 DS 发生 ARDS 早期死亡，其他 DS 患儿停 ATRA 后症状消失再次应用，未再出现 DS。DS 治疗方法：运用糖皮质激素、利尿、ATRA 减量或停药等。见表 2。

低危组不良事件发生率与高危组相比，差异无统计学意义（P>0.05），见表 3。

表 2　12 例 APL 患儿发生 DS 的基本情况

病例	性别	年龄（岁）	发生时间	持续天数 (d)	症状	治疗
1	男	12.0	化疗后第 2 天	17	呕吐、头痛、体重增加	GC、利尿
2	男	6.8	化疗后第 2 天	8	头痛、呕吐	GC
3	男	6.1	化疗后第 3 天	9	头痛、呕吐	GC
4	男	9.3	化疗后第 3 天	24	头痛、呕吐	GC、ATRA 减量及停用
5	男	4.6	化疗后第 3 天	20	发热、体重增加、呼吸困难	GC、速尿
6	男	3.4	化疗后第 3 天	12	发热、水肿	GC、速尿
7	男	15.1	化疗后第 2 天	22	呕吐、头晕头痛	GC、速尿及 ATRA 减量
8	男	7.1	化疗后第 3 天	14	呕吐、发热	GC
9	女	4.7	化疗后第 11 天	9	头痛、水肿	GC、速尿
10	女	12.6	化疗后第 3 天	24	头痛、呕吐	GC
11	女	10.9	化疗后第 7 天	10	发热、ARDS	GC、速尿及转 ICU
12	男	9.2	化疗后第 6 天	24	呕吐、水肿	GC

注：[GC] 糖皮质激素；[ATRA] 全反式维甲酸；[ARDS] 急性呼吸窘迫综合征；[ICU] 重症监护室。

表 3　高危组和低危组不良事件比较　[例（%）]

不良事件	高危组 (n=16)	低危组 (n=28)	χ^2 值	P 值
感染	15(94)	26(93)	0.013	0.910
粒细胞减少	12(75)	17(61)	0.398	0.528
胃肠道疾病	5(31)	7(25)	0.201	0.654
分化综合征	4(24)	8(29)	0.065	0.798
QT 间期延长	2(12)	5(18)	0.218	0.640
肝功能损害 1~2 级	6(38)	10(36)	0.014	0.906
睾丸炎	1(6)	0(0)	–	0.181

3　讨论

APL 是一类基本不需造血干细胞移植，可通过常规化疗就能治愈的 AML 亚型。临床研究显示，ATRA 和砷剂治疗 APL 能获得更高 CR 率，可达 90% 以上，但仍存在 15%~25% 复发率 [4,7-8]。APL 的发病原理是 PML-RARα 融合蛋白引起细胞分化停止在早幼粒细胞阶段 [9-10]。最早在 1980 年研究者发现 ATRA 可以作用于 PML-RARα 诱导早幼粒细胞向粒细胞阶段分化成熟 [11]。既往研究显示，诱导治疗采用 ATRA 联合化疗能获得较高的 CR 率（96%）、EFS 率（76%）及 OS 率（80%）[12]。本中心 2008 年报道的 AML-XH-99-M3 方案临床总结中，以 ATRA 联合化疗为基础的 7 年 EFS 率达 73.4% ± 9.4%，OS 率为 91.2% ± 6.0%[13]。虽然在当时取得了很大进步，但是单用 ATRA CR 时间较短，另外 ATRA 联合化疗还是有部分患者复发。后来研究发现，ATRA 和砷剂治疗 APL 是通过诱导 PML-RARα 融合蛋白的降解从而清除了 APL 细胞 [14]。临床上通过联合化疗，APL 患者能获得 CR，进一步研究显示 ATRA 和砷剂联合常规化疗有助于清除残留白血病干细胞。

国外报道标准诱导治疗 APL 能较好地降低死亡率（特别是早期死亡），改善预后，成人 CR 率达 95%，治愈率超过 80%[3]。巩固治疗阶段，对于高危 APL 患者，Ara-c 可以有效地延长 EFS 期和 OS 期。ATRA 和砷剂治疗 APL，儿童 CR 率达 95.4%，6 年 EFS 率达 92.5% ± 4.2%[15]。本研究患儿接受诱导治疗，除早期死亡 1 例外，1 或 2 个疗程后均达到 CR，9 年 EFS 率为 96% ± 3%，OS 率为 97.7% ± 2.2%，接近欧美等发达国家水平。高危组乳酸脱氢酶增高比例高于低危组，但两组 EFS 率和 OS 率无差异，说明当前治疗方案可以达到满意的 CR 率和长期生存。ATRA 和砷剂应用使 APL 复发大幅减少，相对而言，早期死亡的控制尤为重要。其中凝血功能障碍和 DS 是早期死亡最主要的原因。本组 1 例因发生 DS 导致 ARDS 早期死亡，虽在治疗早期应用了糖皮质激素，但并未避免患儿死亡发生。关于糖皮质激素预防 DS 的回顾性研究发现，预防使用糖皮质激素可以降低严重 DS 的发生率，但并不能降低 DS 病死率 [16]；ATRA 可以促进 uPA 受体表达抑制 uPA 诱发的纤溶亢进，同时 ATRA 抑制 annexin Ⅱ的表达，从而迅速纠正出血表现 [17]。本组无凝血功能障碍相关早期死亡，可能与我们在病例确诊后尽早使用 ATRA 有关。

对于 APL 儿童以及老年患者，ATRA 和砷剂联合化疗方案中，完成化疗后易发生骨髓抑制，发生粒细胞减少继发不同程度感染，是导致治疗相关死亡的重要原因。ATRA 和砷剂用于治疗 APL 被证明是安全的。与常规化疗药物相比，砷剂较少导致骨髓抑制。砷剂常见的不良反应有 1~2 级肝功能损害、胃肠道不良反应、QT 间期延长等，以上不良事件大多在减量或停药后恢复正常 [9-10]。本研究中 93% 患儿在治疗过程中均发生不同程度的治疗相关感染。16% 患儿出现 QT 间期延长，无患儿停用砷剂。国外报道约有 3%~30% 患者出现 DS，相关病死率约占 5%~29%[2]，本研究中 27%（12/44）患儿出现 DS，1 例死亡（1/12，8%），ATRA 停用、减量或激素治疗后，未再发生 DS。

目前 APL 治疗的焦点在于巩固治疗和维持治疗。APL 治疗目的是维持高 EFS 率和 OS 率，减少患者的支出和提高生活质量。虽然 Xin 等 [18] 研究显示 ATRA 和砷剂联合化疗较单独化疗能取得很好的 OS 率和 EFS 率。研究显示，低危组维持治疗与经典 ATRA 联合化疗方案相比，巩固治疗后仅用 ATRA 和砷剂维持治疗不但可以获得更长的 EFS 期和 OS 期，治疗相关的不良事件发生率也显著降低 [19]。维持治疗中联合化疗是导致感染发生率高的主要原因。儿童各脏器尚未发育完全，经过强化疗导致骨髓抑制继发严重感染，易导致多脏器功能受损，随之治疗相关死亡风险增加。本研究所有患儿治疗方案一致，未按照常规危险度分层治疗。虽获得较高的 EFS 率和 OS 率，但对于低危患儿，化疗强度较大，治疗相关感染增多，

从而影响患儿近期甚至远期生活质量，导致患儿治疗费用及家庭生活支出随之增加。

综上所述，本研究回顾分析了 SCMC APL-2010 方案治疗儿童 APL 9 年的情况，远期疗效接近发达国家水平，但也发现方案的不足。这为我们修正方案和将来治疗儿童 APL 积累了宝贵的经验。目前中国儿童肿瘤协作组（China Children Cancer Group, CCCG）制定出了中国儿童 APL 规范化治疗方案（即 CCCG-APL 2017 方案），按照危险度分层来治疗儿童 APL。我们的目标是对不同的目标人群，依据危险度分层保证高的 EFS 率和 OS 率前提下采用合适的治疗强度治疗。

［参　考　文　献］

[1] 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.

[2] Zhao H, Zhao Y, Zhang Y, et al. Difference in causes and prognostic factors of early death between cohorts with de novo and replapsed acute promyelocytic leukemia[J]. Ann Hematol, 2018, 97(3): 409-416.

[3] Tao S, Wang C, Chen Y, et al. Long-term effect of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide sequential maintenance in patients with acute promyelocytic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(3): 711-719.

[4] Lo-Coco F, Cicconi L. What is the standard regimen for patients with acute promyelocytic leukemia?[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2014, 9(2): 138-143.

[5] 中华医学会血液学分会 , 中国医师协会血液科医师分会 . 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南（2014 年版）[J]. 中华血液学杂志 , 2014, 35(5): 475-477.

[6] Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(8): 1051-1059.

[7] 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.

[8] Quezada G, Kopp L, Estey E, et al. All-trans-retinoic acid and arsenic trioxide as initial therapy for acute promyelocytic leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51(1): 133-135.

[9] Liu CC, Wang H, Wang WD, et al. Consolidation therapy of arsenic trioxide alternated with chemotherapy achieves remarkable efficacy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 3297-3303.

[10] Dos Santos GA, Kats L, Pandolfi PP. Synergy against PML-RARa: targeting transcription, proteolysis, differentiation, and self-renewal in acute promyelocytic leukemia[J]. J Exp Med, 2013, 210(13): 2793-2802.

[11] Masciarelli S, Capuano E, Ottone T, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide sensitize acute promyelocytic leukemia cells to ER stress[J]. Leukemia, 2018, 32(2): 285-294.

[12] Bapna A, Nair R, Tapan KS, et al. All-trans-retinoic acid (ATRA): pediatric acute promyelocytic leukemia[J]. Pediatr Hematol Oncol, 1998, 15(3): 243-248.

[13] 陈静 , 顾龙君 , 汤静燕 , 等 . AML-XH-99-M3 方案治疗 33 例儿童急性早幼粒细胞白血病临床总结 [J]. 中国当代儿科杂志 , 2008, 10(3): 329-332.

[14] Kogan SC. Curing APL: differentiation or destruction?[J]. Cancer Cell, 2009, 15(1): 7-8.

[15] Cheng Y, Zhang L, Wu J, et al. Long-term prognosis of childhood acute promyelocytic leukaemia with arsenic trioxide administration in induction and consolidation chemotherapy phases: a single-centre experience[J]. Eur J Haematol, 2013, 91(6): 483-489.

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

[17] Liu Y, Wang Z, Jiang M, et al. The expression of annexin II and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia[J]. Leuk Res, 2011, 35(7): 879-884.

[18] Xin L, Wan-jun S, Zeng-jun L, et al. A survival study and prognostic factors analysis on acute promyelocytic leukemia at a single center[J]. Leuk Res, 2007, 31(6): 765-771.

[19] Liang B, Zheng Z, Shi Y, et al. Maintenance therapy with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide improves relapse-free survival in adults with low- to intermediate-risk acute promyelocytic leukemia who have achieved complete remission after consolidation therapy[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 2305-2313.

（本文编辑：王颖）