

中国儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗指南

中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会

通信作者: 罗学群, Email: L-xuequn@126.com; 蒋慧, Email: jhui0111@126.com



扫码阅读电子版

【摘要】 急性早幼粒细胞白血病 (APL) 起病凶险, 但属于可获得高治愈率的一种疾病, 及早和规范诊治是关键。2018 年中国儿童 APL 诊疗规范对规范儿童 APL 诊治起到了重要作用, 然而近年 APL 的诊断和治疗取得多方面的进展, 包括儿童 APL, 需要更新。为此, 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会采用文献证据级别和专家推荐意见相结合的方法, 就我国儿童血液肿瘤专科医师关注的临床问题, 制定较为详细的中国 18 岁以下儿童 APL 的诊疗指南, 旨在提高我国儿童 APL 诊疗的科学性和治愈率。

【关键词】 急性早幼粒细胞白血病; 儿童; 诊断; 治疗; 指南

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20211103-01309

Chinese guideline for diagnosis and treatment of childhood acute promyelocytic leukemia

Pediatric Oncology Committee, China Anti - Cancer Association (CCCC)

Corresponding author: Luo Xuequn, Email: L-xuequn@126.com; Jiang Hui, Email: jhui0111@126.com

【Abstract】 Acute promyelocytic leukemia (APL) is a highly curable disease but very dangerous at onset and develops quickly. Early diagnosis and standardized treatment is critical for curing the disease. In 2018, the Chinese practice guideline on the diagnosis and treatment of childhood APL was first published, contributing greatly to standardized management of childhood APL in China. Since then, there are significant progresses in the diagnosis and treatment of both adult and childhood APL, thus necessitating an updated edition. Based on the evidence - based medicine and expert recommendations, the Pediatric Oncology Committee, China Anti - Cancer Association develops detailed guidelines for the diagnosis and treatment of APL in children under 18 years focusing primarily issues concerned by pediatrics hematologists and oncologists in China, and aiming at improving the scientificity of management and prognosis of pediatric APL.

【Key words】 Acute promyelocytic leukemia; Child; Diagnosis; Treatment; Guideline

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20211103-01309

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 常以严重的出血倾向为首表现, 导致早期死亡。随着全反式维 A 酸 (all - trans retinoic acid, ATRA) 和砷剂的广泛应用, APL 的预后有了极大改善, 治愈率普遍在 90% 以上。国际上较近期的 APL 诊疗指南有美国国家综合癌症网络 (NCCN) 2021 APL 指南和 2019 欧洲 APL 指南, 但主要适用于 18 岁以上的成人患者。2018 年发布的中国儿童 APL 诊疗规范对规范国内儿童 APL 诊治起到了重要作用, 但随着近年出现的新进展, 仍有不少值得关注的临床诊疗需要进一步规范并更新认识。

为此, 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会根据近年国内外关于 APL, 包括儿童 APL 的诊疗进展, 采用文献证据级别和专家推荐意见相结合的方法, 就儿童 APL 诊疗过程中的一些较常见和重要的临床问题, 制定较为详细的中国 18 岁以下儿童 APL 的诊疗指南。

本指南定义的 APL 是国际惯例特指的 t(15;17) (q22;q21)/PML-RARα 阳性的白血病, 指南适用于新诊断的 18 岁以下儿童患者。特点还包括: (1) 结合国情, 如国际指南推荐用于治疗 APL 的抗 CD₃₃ 单抗 GO, 因未在国内上市, 本指南省略; 属中国特色的药物, 如复方黄黛片 (RIF), 本指南推荐为砷剂的首选药物; (2) 以中国医疗工作者发表的儿童 APL 循证医学研究为首要依据。

本指南包括 5 大部分: (1) 疑诊 APL 及其处理; (2) APL 的检查和诊断; (3) 临床预后分型; (4) APL 的治疗和微小残留病 (MRD) 监测; (5) 支持治疗。最后附国内 3 个主要的儿童 APL 多中心协作研究方案供临床医师参考 (附件 1~3)。

1 指南制订方法

指南编委会以中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会委员为主, 由来自全国各地的儿童血液病学专家组成, 共 24 名。编委会专家组成员根据自身经验并征集临床医师的意见, 罗列临床关注的儿童 APL 诊疗的相关问题, 然后就这些问题进行文献复习和专家组讨论。参考文献来自 PubMed、中国知网和万方数据库, 发表日期截至 2021 年 6 月。文献按循证级别分为 3 级, 指南编委会根据专家对医学文献的共识度, 定出 3 种推荐类别 (表 1)。

表 1 证据级别和推荐类别

Table 1 Evidence level and recommended category

证据级别	证据质量	推荐类别
I 级	多中心前瞻性随机对照研究; 高质量 Meta 分析 (源于前瞻性研究)	A: >80% 的专家赞成; B: 60% ~80% 的专家赞成
II 级	单中心或多中心前瞻性研究, 包括非随机对照研究; 一般质量 Meta 分析	B: >80% 的专家赞成; C: 60% ~80% 的专家赞成
III 级	回顾性分析研究; 专家观点	C: >80% 的专家赞成

2 结果和评述

2.1 疑诊 APL 及其处理

2.1.1 无需等待确诊,疑诊 APL 即开始用 ATRA,以尽早改善出凝血和降低早期死亡率。儿童 ATRA 的剂量为 20~25 mg/(m²·d)(ⅢC)

除了有贫血、感染、肝脾大和/或血常规异常等急性白血病常有的表现外,有以下情况之一属疑诊 APL:疑似白血病且伴有突出的出凝血异常表现;血涂片和/或骨髓检查口头报告疑诊 FAB-AML-M3 白血病。在疑诊 APL 阶段即开始处理对降低 APL 的早期死亡率起关键作用。

在没有 ATRA 治疗的年代,APL 出凝血异常导致的早期死亡率超过 20%^[1],而单用 ATRA 或 ATRA + 三氧化二砷(ATO)诱导治疗,儿童患者的早期死亡率可降至 5%^[1-2]。因此,疑诊 APL 即开始用 ATRA,虽然是基于历史对照的结论和专家观点,但已成为广泛的共识^[1,3]。遗传学检查排除 APL 后应停用 ATRA。

2.1.2 在 APL 疑诊阶段用砷剂不是必需,可待确诊后使用(ⅢC)

单用 ATO 诱导,成人和儿童的早期出血死亡率均约为 11%^[4-5],低于没有 ATRA 治疗的年代,但高于用 ATRA 治疗的 5%^[1-2],因此单用 ATO 也有改善出凝血的作用,但不及 ATRA。两者联合能否进一步降低早期出血死亡率,尚未见对照研究。近年的治疗方案中,有诱导第 1 天用 ATO/RIF + ATRA^[6-7],或确诊后才加 ATO^[8];国内三大儿童协作组诊疗方案[中国儿童白血病协作组-APL2016(CCLG-APL2016)、华南儿童癌症协作组-APL2020(SCCCG-APL2020)、中国儿童抗癌协会协作组-APL2017(CCCG-APL2017)]均是确诊 APL 才用 ATO/RIF。2019 欧洲 APL 指南也是同样的建议^[3]。

2.2 APL 的检查和诊断

APL 的检查内容除包括常规的白血病检查项目,还需特别注意出凝血异常的症状、体征和实验室检查以及影像学中枢神经系统(CNS)的检查,遗传学检查是确诊 APL 的关键。

2.2.1 APL 骨髓细胞形态学检查绝大多数为 FAB-AML-M3,也可能是非 AML-M3。但无论白血病细胞形态是否为 AML-M3,如果髓过氧化物酶(MPO)染色强阳性,应注意 APL 的可能,尽快获取遗传学检查结果以明确诊断,以免延误(ⅢC)

在急性白血病细胞中,APL 细胞 MPO 染色呈强阳性,AML-M2 细胞呈中度/中高度阳性,其他类型急性白血病的白血病细胞 MPO 呈弱阳性或阴性。因此对于 MPO 强阳性的白血病需注意 APL 的可能,尽快通过遗传学检查诊断或排除诊断。

2.2.2 检测到 t(15;17)(q22;q21)和/或 PML-RARa,即可确诊 APL,无论细胞形态学是否符合 AML-M3,或骨髓白血病细胞比例是否超过 20%;初诊患者不适宜行腰椎穿刺脑脊液检查,可通过头颅磁共振成像(MRI)平扫 + 增强评估有无合并中枢神经系统白血病(CNSL)(ⅢC)

染色体核型分析、荧光原位杂交技术(FISH)和聚合酶链反应(PCR)方法分别在染色体、DNA 和 RNA 水平检出 PML-RARa 融合基因,是国内常用的 3 种方法,各有优缺点^[3,9-10]:(1)染色体核型分析可检出 t(15;17)易位,但有时因技术原因、分裂期细胞数少或隐匿性融合基因等而无法检出;(2)定性和定量 PCR 方法均能明确检出常见融合位点的 PML-RARa(L、S 和 V 型,或称 bcr1、bcr3 和 bcr2),便于治疗后 MRD 监测,但对于少数未知融合位点的 PML-RARa 会检测不出,导致假阴性和漏诊;(3)FISH 的优点是探针较长,可覆盖不同融合位点,包括少见位点的 PML-RARa,缺点是不能确定融合位点,影响后续 MRD 监测。

包括上述 3 种遗传学检测方法,任何一种方法检出 t(15;17)(q22;q21)和/或 PML-RARa 都可确诊 APL,无论细胞形态学是否符合 AML-M3,或骨髓白血病细胞比例是否超过 20%^[9,11]。

为减少漏诊,建议同时采用不同方法检测 t(15;17)(q22;q21)/PML-RARa,如 FISH 和 PCR。临床上有时会出现 PCR 阴性但 FISH 阳性的情况,可能属于少见断裂点的 PML-RARa 融合基因,建议进一步采用转录组测序技术(RNAseq)检测确定融合位点,作为治疗后 MRD 检测的标志。

关于 CNSL 的诊断,由于 APL 患儿原则上需待血液学缓解后进行腰椎穿刺脑脊液检查和鞘内注射化疗药物(见“2.5 支持治疗”部分),因此影像学检查显得尤为重要。可通过头颅 MRI 平扫 + 增强评估有无合并 CNSL,颅内出血和脑梗死等;对于难以合作行 MRI 检查的患儿,可选头颅 CT 平扫 + 增强;头颅 CT 平扫诊断颅内出血较敏感,但诊断 CNSL 的作用有限。需注意的是,影像学检查缺乏特异性,需结合临床。

2.3 临床预后分型

2.3.1 初诊外周血白细胞(WBC)数是预后分型的主要依据,建议按 WBC 分为非高危(或称标危)和高危两型(ⅢC)

以往按 Sanz 分型分为 3 型,低危:初诊 WBC ≤ 10 × 10⁹/L,血小板计数(PLT) ≥ 40 × 10⁹/L;中危:初诊 WBC ≤ 10 × 10⁹/L,PLT < 40 × 10⁹/L;高危:初诊 WBC > 10 × 10⁹/L。由于治疗方案的进步,上述低危与中危的预后相似,现多数主张按 WBC 分为 2 型^[2,6-8,12-14],非高危(标危):初诊 WBC ≤ 10 × 10⁹/L;高危:初诊 WBC > 10 × 10⁹/L。需强调的是,WBC 计数是指 ATRA 治疗前的 WBC。

2.3.2 在含砷剂的现代方案治疗中,不应将 FLT3-ITD 阳性 APL 列为高危(ⅢA)

以往用 ATRA + 化疗方案,FLT3-ITD 阳性 APL 具有高危倾向,而在含 ATRA 和 ATO 的方案中,多项研究包括随机对照试验(RCT)显示,FLT3-ITD 对预后无影响^[8,15-19],因此目前一致认为 FLT3-ITD 阳性 APL 不属于高危^[3,9]。基础研究发现,ATO 或 ATRA + ATO 联合,可协同抑制并降解白血病细胞的 FLT3-ITD 突变蛋

白^[20-22],可能是使 FLT3-ITD 不再是 APL 高危因素的重要原因。

此外,FLT3-ITD 阳性的患者,FLT3-ITD 不常规作为 MRD 监测的指标^[23],因为复发时可能丢失或获得新的突变,意义有限。

2.3.3 合并其他遗传学异常,如 +8、3q、-5/-5q 或 -7、WT1、NRAS、KRAS 等,不建议作为临床预后分层或高危的依据 (IIB)

合并 +8、3q、-5/-5q 或 -7、WT1、NRAS、KRAS 等遗传学异常,多数研究显示对 APL 预后无影响。MRC AML 10/12 前瞻性研究($n = 607$)显示^[24],APL 合并复杂核型等其他遗传学异常对预后无影响,与欧洲 APL 93 和 PETHEMA 临床研究的结果相似,但仍有待更多的研究。2019 欧洲 APL 指南和专家观点均建议,检测到 PML-RAR α 之外的遗传学异常,不需改变预后分型和诱导治疗方案^[3,9]。因此除非作为临床研究,临床上可不常规检测这些项目。

2.4 APL 的治疗和 MRD 监测

尽管现代治疗方案使 APL 的预后明显改善,但如何使治疗更合理,仍存在一些待明确的问题,特别是对于研究相对较少的儿童 APL。成人的治疗方案是否完全适合于儿童也需验证^[25]。

2.4.1 砷剂的治疗地位。无论非高危或高危 APL 均应在治疗方案中含砷剂 (IIB)

2019 欧洲 APL 指南建议 ATO 用于非高危 APL 的一线治疗和高危患者的二线治疗^[3]。然而包括中国在内的前瞻性研究证实^[4,5,26],ATO 或 RIF 单药均有治疗非高危和高危 APL 的明显作用。因此本指南建议,无论非高危或高危 APL 均应将 ATO/RIF 用于一线治疗。

2.4.2 在砷剂 (ATO/RIF) 中,在可获得 RIF 的医院以及适宜口服药治疗的患者(如口服无困难或无明显消化道出血和腹泻等),首选 RIF 口服 (IA)

目前有 3 篇 RCT 研究比较 RIF 和 ATO 的疗效(2 篇成人^[12,14],1 篇儿童^[2]),和一篇 Meta 分析^[27],均显示 RIF 与 ATO 的疗效和不良反应相似,而 RIF 可口服,方便应用,住院天数减少,均支持 RIF 作为首选。

关于 ATO,近期报道的儿童 APL 治疗方案中^[2,13,19,28],包括 CCLG-APL2016 和 SCCLG-APL2011,剂量为 0.15~0.16 mg/(kg·d),与多数的成人治疗剂量相似。成人研究显示,ATO 滴注时间 18~21 h 与 3 h 比较,对 APL 细胞的作用主要是增加凋亡,减少分化。儿童患者尚缺乏对照研究,SCCLG-APL2011 方案考虑到儿童的依从性,ATO 每天静脉滴注 12 h^[2];CCLG-APL2016 方案每天滴注 >3 h,均可参考。

关于 RIF,成人报道的剂量为 60 mg/(kg·d)^[12],然而总血砷浓度低于 ATO 的 0.16 mg/(kg·d) (0.33 μ mol/L 比 0.75 μ mol/L)。在儿童患者,近期报道的剂量有 2 种。SCCLG-APL2011 方案的儿童 RIF 剂量为 135 mg/(kg·d)^[2],与 ATO 0.16 mg/(kg·d) 随机对

照比较,疗效和不良反应相似,诱导期血砷谷浓度也相似(0.48 μ mol/L 比 0.51 μ mol/L),非高危和高危 5 年无事件生存率(EFS)均为 100%。而 CCLG-APL2016 儿童方案参考成人剂量,RIF 剂量为 60 mg/(kg·d),维持期血砷谷浓度 0.63 μ mol/L^[29],非高危和高危 2 年 EFS 分别为 97% 和 90%^[28]。儿童 RIF 的最佳剂量有待更多的研究,因此目前建议 2 种剂量均可采用。

2.4.3 诱导治疗。在非高危 APL,可选择 RIF/ATO + ATRA 不含化疗药物或 RIF/ATO + ATRA + 单剂蒽环类化疗药物的诱导治疗方案。在高危 APL,应采用 RIF/ATO + ATRA + 蒽环类化疗药物的诱导治疗方案 (IIB)

关于成人非高危 APL,一项 RCT 研究显示,ATRA 联合 ATO 或去甲氧柔红霉素(IDA)诱导治疗^[7],缓解率分别为 100% 和 97% ($P = 0.12$),4 年 EFS 分别为 97% 和 80% ($P < 0.001$),2 组的不良反应均可控。另一项 RCT 研究显示^[12],ATRA 联合 RIF 或 ATO,缓解率和 2 年 EFS 差异均无统计学意义。以上 2 项研究说明,成人非高危 APL 用 ATRA + ATO 诱导的疗效优于 ATRA + IDA;RIF 可代替 ATO。儿童非高危 APL 用 ATRA + RIF/ATO,不含化疗药物的方案诱导治疗,疗效和安全性报道少。CCLG-APL2016 儿童方案用 ATRA + ATO 诱导^[28],缓解率为 99%,达缓解时间最长 94 d,分化综合征(DS)总发生率为 41%。而 SCCLG-APL2011 儿童方案用 ATRA + RIF/ATO + 单剂蒽环类诱导^[2],缓解率为 100%,达缓解时间最长 46 d,DS 发生率为 1.7%,均明显降低,提示只用 1 剂量的蒽环类可增加诱导期的疗效、降低高 WBC 血症和 DS 的发生率。Meta 分析显示^[30],在各种诱导治疗方案中,ATO + ATRA + 蒽环类方案的完全缓解(CR)率最高。因此儿童非高危 APL 诱导期用 RIF/ATO + ATRA 而无化疗药物的诱导方案,疗效和安全性需今后更多的研究。一项 ATRA + RIF $\pm$ 单剂 IDA 10 mg/m² 诱导治疗儿童非高危 APL 的 RCT 研究在进行中(ChiCTR2000038877)。目前建议,儿童非高危 APL 的诱导方案,以 ATRA + RIF/ATO 为基础,是否加蒽环类按不同的临床研究方案实施,如不加,需注意高 WBC 血症和 DS 的发生和防治;如加蒽环类,通常只需用 1 剂 IDA 10 mg/m² 或柔红霉素(DNR)50 mg/m²。

关于成人高危 APL,2019 欧洲指南建议用 ATRA + 蒽环类化疗药物诱导治疗,可加或不加砷剂^[3]。然而砷剂在 APL 的治疗效果已明确,国内三大儿童 APL 协作组(CCLG-APL2016、SCCCG-APL2020、CCCCG-APL2017,见附件)均采用含砷剂的诱导方案^[2,28]。本指南建议儿童高危 APL 诱导治疗用 ATRA + 砷剂 + 蒽环类方案,蒽环类可用 IDA 8~10 mg/(m²·d) 或 DNR 40~50 mg/(m²·d),连续 2 d 或 3 d。

诱导治疗的疗程在不同方案各异,近期报道的儿童方案预期诱导 30~42 d^[2,13,19],也有成人方案预期长达 60 d^[6]。由于各方案组成不同,诱导达缓解的时间可能有差别,多数患者 30 d 内缓解,但目前无证据表明延迟

缓解会影响预后。因此,如果超过方案预期的时间未缓解,可延长诱导时间,但不建议超过 60 d,如超过,按所采用的治疗方案要求是否纳入高危或转为临床研究。

2.4.4 巩固和维持治疗。非高危儿童 APL,巩固治疗可单用 RIF/ATO + ATRA 方案,维持是否加用甲氨蝶呤(MTX)和 6-巯基嘌呤(6-MP)按所采用的临床研究方案实施。高危 APL 需用 RIF/ATO + ATRA + 化疗药进行巩固和维持治疗(IIb)

关于成人非高危 APL,近期的报道显示^[7,12],用 ATRA + RIF/ATO 诱导缓解后,间歇用 ATRA + RIF/ATO 巩固 28 周,2 ~ 4 年 EFS > 95%。以上结果表明,ATRA + ATO 用于诱导治疗达缓解后,可继续用于后续的巩固和维持治疗,无需化疗药物。因此 ATO + ATRA 被推荐为巩固和维持治疗成人非高危 APL 的首选^[3]。

关于儿童非高危 APL, CCLG-APL2016 报道显示^[28],用 ATO + ATRA 巩固和维持方案 35 周,2 年 EFS 为 97%,但仍需更长时间的随访研究验证。近期发表的儿童 APL 大型多中心研究显示^[2,13,19],非高危 APL 诱导缓解后,仍采用含 RIF/ATO、ATRA 和蒽环类的巩固治疗方案治疗 3 个疗程,之后进入 1 年以上的维持治疗,维持方案含 RIF/ATO、ATRA、MTX 和/或 6-MP,3 ~ 5 年 EFS 为 95% ~ 100%。然而,适当降低治疗强度也是今后关注的课题,因此,在进行中的中国三大儿童 APL 多中心协作方案(CCLG-APL2016、SCCCG-APL2020、CCCCG-APL2017,见附件),非高危巩固治疗均不含化疗药物。本指南建议:非高危儿童 APL,巩固治疗用 RIF/ATO + ATRA 方案;维持治疗除了用 ATRA + ATO/RIF,是否加 MTX/6-MP 按所采用的临床研究方案实施。

关于高危 APL,诱导血液学缓解后,2019 欧洲 APL 指南^[3]和 NCCN2021 均推荐巩固治疗方案含有砷剂、ATRA 和化疗药物,蒽环类是化疗药物首选,共 2 ~ 3 个疗程,并根据多项研究结果,建议用中/大剂量阿糖胞苷(AraC)至少 1 个疗程,有可能减少复发,特别是 CNS 和睾丸复发^[31-32],并可减少蒽环类用量。然而一项单中心儿童 APL 研究提示^[19],巩固治疗加用 AraC 不能提高 EFS,但未将高危 APL 分开独立分析。近期发表的大型多中心儿童 APL 治疗方案^[2,13,19],对高危患者多数采用含 RIF/ATO、ATRA、蒽环类和中大剂量 AraC 的巩固治疗,之后进入 ATO/RIF、ATRA、MTX 和/或 6-MP 的维持治疗,3 ~ 5 年 EFS 为 83% ~ 100%。因此本指南建议,高危儿童 APL 巩固治疗用 RIF/ATO、ATRA 和蒽环类,可考虑用至少 1 个疗程中/大剂量 AraC,具有兼顾髓外白血病防治的作用;维持治疗用 RIF/ATO、ATRA,是否用 MTX 和/或 6-MP 按所采用的临床研究方案实施。

2.4.5 CNSL 的预防。高危 APL 或有颅内出血的患者需鞘内注射化疗药物预防 CNSL;非高危及无颅内出血的患者,是否鞘内注射化疗药物根据所采用的临床研究方案实施(IIb)

一项大型前瞻性研究显示^[33],739 例成人 APL 用

ATRA + 蒽环类的治疗方案,没有鞘内注射化疗药物预防 CNSL,低危、中危、高危 APL 的 CNS 复发率分别为 0、0.8% 和 5.5%,高危和 CNS 出血是危险因素。鞘内注射化疗药物和用中/大剂量 AraC 化疗可通过血脑屏障,有预防 CNSL 的作用^[31-32]。砷剂对 CNSL 的预防作用尚无确切依据,脑脊液的砷浓度是血砷浓度的 14% ~ 50%^[1,34],有观点认为不足以防治 CNSL^[1]。近期发表的包括治疗成人和儿童 APL 的大型临床研究方案中,有些方案无论在非高危和高危均鞘内注射化疗药物预防 CNSL^[2,13,19],也有些方案在非高危患者中取消鞘内注射化疗药物^[7,12]。虽然鞘内注射化疗药物对预防 CNSL 存在争议^[34],但鉴于高危患者或颅内出血是 CNS 复发的危险因素,建议鞘内注射化疗药物预防 CNSL,其他患者根据不同的临床研究方案实施。除非特殊情况,鞘内注射化疗药物应在血液学缓解后进行(见“2.5 支持治疗”部分)。

2.4.6 MRD 监测。诱导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(IIIc)

APL 患者的 PML-RARa 融合基因,绝大多数属于 3 个常见的融合位点(L、S 或 V)中的 1 个,可用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)方法检测治疗后的 MRD,敏感性 10^{-4} 。罕见融合位点多数只能用定性的 RT-PCR 监测。需强调不应使用流式细胞术和 FISH 方法检测 MRD。

关于 MRD 监测,目前较明确的是:(1) APL 诱导治疗血液学缓解后,部分患者 MRD 仍阳性,但无预后意义,而巩固结束后的 MRD 则有关键性的预后意义^[3,23];(2) MRD 监测的意义是发现分子学复发,分子学复发即开始挽救治疗,预后可能优于血液学复发才挽救治疗^[35];(3)骨髓和外周血均可用于 MRD 监测,虽然骨髓标本可能更早发现分子学复发^[3,23]。较大争议的是:由于 APL 复发率低,特别是非高危患者,巩固结束后 MRD 已阴性者,后续是否需要监测 MRD 存在不同的观点^[3],欧洲白血病网(ELN)共识建议,以 ATO 和 ATRA 为基础治疗的非高危 APL,MRD 阴性后不需再监测^[23],但在儿童 APL 尚待研究。

本指南根据已有的研究证据(虽然有些研究证据尚不足)和专家共识,提出以下建议:(1)诱导结束后骨髓检查重点了解是否血液学缓解,可监测或不监测 MRD。(2)巩固结束后必须检查骨髓标本 MRD,送检标本量需足够,以免出现假阴性。(3)巩固结束后 MRD 已阴性,后续 MRD 监测可用骨髓或外周血标本,每 3 ~ 6 个月复查,至少直到维持治疗完全结束后 24 个月。(4)巩固结束后 MRD 由阴性转为阳性,建议相隔 1 ~ 2 周重复检查,第 2 次仍阳性者可诊断分子学复发,如果第 2 次阴性,需再次复查。

2.5 支持治疗

2.5.1 出凝血异常。疑诊/初诊 APL,有出凝血异常者,需积极予输血制品补充血小板和凝血因子;无论有

无出凝血异常,应尽量避免中心静脉插管、腰椎穿刺等侵入性操作以免增加弥散性血管内凝血(DIC)导致的出血和血栓形成的风险(ⅢC)

关于 DIC 的治疗,高质量的临床研究证据较少^[36-37],特别是儿童。目前的主流观点是:DIC 首先要积极处理原发病,APL 患者应尽快给予 ATRA,合并感染者同时抗感染治疗;有出血倾向者积极输血制品,无需担心加重 DIC^[10,36]。输血小板尽可能维持 PLT 在 $30 \times 10^9/L$ (非高危)或 $50 \times 10^9/L$ (高危)以上;输纤维蛋白原(FBG)制剂尽可能维持在 $1.0 g/L$ (非高危)或 $1.5 g/L$ (高危)以上;其他血制品,如冷沉淀(富含Ⅷ因子及 FBG)、新鲜冰冻血浆(含多种凝血因子,但量不多)等也可应用,结合临床情况单用或联合应用,以上血制品必要时每日多次补充。治疗上除了根据实验室出凝血功能检测结果,还必须结合临床的出凝血表现^[36-37]。

另外对于疑诊或初诊 APL,由于出凝血功能不稳定,应避免中心静脉插管、腰椎穿刺、白细胞单采术和支气管镜等侵入性操作,以免增加 DIC 导致的出血和血栓形成的风险,如有必要,尽可能在出凝血功能稳定或诱导治疗血液学缓解后进行^[3]。

抗纤溶药物可能增加血栓形成的危险,特别在用 ATRA 治疗期间,应根据临床情况慎用,除非临床评估活动性出血已较稳定,但有血栓形成的倾向。

2.5.2 肝素的应用。根据 DIC,特别是血栓发生的风险决定是否用肝素,包括小剂量普通肝素或低分子肝素(ⅢC)

关于 DIC,肝素用与不用均缺少高证据级别的研究支持,多数为专家意见,且不同的指南意见也不同^[36],但较一致的是推荐用于血栓的预防及治疗;在没有用 ATRA 的年代,肝素不能降低 APL 患者 DIC 的死亡率^[38],因此肝素的作用存疑,多倾向于不用。然而多篇文献提到,APL 患者出血和血栓的危险并存,用 ATRA 后出血改善,但血栓的风险增加^[1,36,38-39],特别是伴有高 WBC 血症时。肝素可能有助于降低 ATRA 导致血栓形成的风险。肝素在体内与抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)结合^[40],抑制活化的Ⅱ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ和Ⅻ凝血因子,具有抗血栓和抗凝血活性。低分子肝素抗因子Ⅹa 活性与抗Ⅱa 活性之比为 2.5~5.0,而普通肝素为 1.0,因此抗血栓作用较强和出血危险性较低,但儿童应用的循证依据较少^[37]。关于低分子肝素钙(速碧林),儿童可参考的剂量为 $0.01 mL/(kg \cdot 次)$,皮下注射 q12 h。关于普通肝素,RCT 和前瞻性研究显示,小剂量 $70 \sim 150 U/(kg \cdot d)$ 连续 24 h 静脉滴注或分次皮下注射,安全且有效^[41-42]。肝素通过 AT-Ⅲ 起作用^[40],AT-Ⅲ 过低时血栓的风险增加,肝素也难起作用,需补充 AT-Ⅲ 制剂,但国内无该制剂,可输新鲜冰冻血浆(含少量 AT-Ⅲ)补充。用小剂量普通肝素/低分子肝素期间,建议有条件的医院监测 AT-Ⅲ 和抗Ⅹa 活性^[36],监测活化部分凝血活酶时间

(APTT)对指导小剂量肝素应用的临床意义有待研究^[37]。

鉴于肝素的作用待明确,不同的临床方案对是否用肝素有不同的要求。一些临床研究方案建议由医师根据临床决定是否用肝素,可选择小剂量普通肝素或低分子肝素,特别是 ATRA 诱导治疗期间合并高 WBC ($> 10 \times 10^9/L$)时^[2]。

2.5.3 初诊或诱导治疗期间,WBC $> 10 \times 10^9/L$ (高 WBC)可选用或联合使用羟基脲(HU)、蒽环类、AraC 降 WBC,直到 WBC $< 10 \times 10^9/L$ (ⅢC)

APL 合并高 WBC ($> 10 \times 10^9/L$),无论在治疗前和诱导治疗期间,可加重凝血功能紊乱,增加出血和血栓形成及 DS 的风险,应尽快降 WBC。ATRA 和 ATO 均可引起高 WBC^[4-5],两者联合诱导治疗且在无化疗的情况下,高 WBC 的发生率可能增加^[43]。用不含化疗药物的 ATRA + ATO 方案诱导治疗,儿童 APL 高 WBC 的发生率远高于成人(84%~100%比 35%~47%)^[9],儿童血液科医师应特别注意和密切观察。

蒽环类、AraC 和 HU 均有报道用于降 WBC,必要时可联合应用。化疗药物中蒽环类对 APL 最敏感并能快速降 WBC,用 IDA $10 mg/m^2$ (相当于 DNR $50 mg/m^2$,也可用 DNR)1~2 d (高危患者可连续使用 2 d 甚至 3~4 d)多数可达到良好的快速降 WBC 作用^[1,3]。HU 也能快速降 WBC^[1,3,29],但剂量需足够大^[44]。成人 APL 推荐用 HU 2~4 g/d,分次口服^[3];儿童报道少,不同治疗方案有不同的推荐剂量: $30 \sim 120 mg/(kg \cdot d)$,WBC 越高需用剂量越大^[5];北美 INT0129-APL 方案 $150 mg/(kg \cdot d)$ ^[45],SCCLG-APL2011 方案 $100 mg/(kg \cdot d)$ ^[2];国内“儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗规范(2018)”方案推荐剂量为 $10 \sim 40 mg/(kg \cdot d)$,剂量相对小,可能降 WBC 速度慢。AraC 降 WBC 起效较慢,需要连续用数天才起效,对于较难处理的高 WBC 血症,可与蒽环类联合应用,AraC 的参考剂量为 $200 mg/(m^2 \cdot d)$,皮下注射或静脉滴注,连续 5~7 d。

本指南建议:(1)疑诊 APL 且有高 WBC,除用 ATRA,还应同时用 HU $100 mg/(kg \cdot d)$,并尽快获取骨髓涂片白血病细胞形态学报告,如报告为 APL,应开始用蒽环类 2 d (剂量见上述),必要时 3~4 d,不需等待遗传学确诊^[1,3,10]。(2)对于非高危 APL,诱导治疗过程中 WBC 上升 $> 10 \times 10^9/L$,需用 HU $100 mg/(kg \cdot d)$,直到 WBC $< 10 \times 10^9/L$,必要时可加用蒽环类 1~2 d。

降 WBC 治疗期间,同时注意肿瘤溶解综合征的发生和防治。

2.5.4 DS。疑似 DS 者即开始用地塞米松(DXM)0.5 mg/(kg·d),直至症状消失,症状严重者应暂停 ATRA 和砷剂;高 WBC 者需警惕 DS 的发生,除积极降 WBC 外,还需同时用 DXM 0.3 mg/(kg·d)预防 DS(ⅢC)

DS 可由 ATRA 和砷剂引起^[4-5],诱导治疗引起的高 WBC 是 DS 的主要高危因素。DS 的表现包括 WBC 增

高、发热、体质量增加、肌肉骨骼疼痛、呼吸窘迫、肺间质浸润、胸腔积液、心包积液、皮肤水肿、低血压、急性肾衰竭,甚至死亡;严重的高白细胞血症还可导致肺、脑及其他脏器出血和/或梗死。由于严重的 DS 可致命,本指南建议:(1)疑似 DS 者,无需等待 DS 诊断明确,应即开始用 DXM 0.5 mg/(kg·d) (≤ 20 mg/d)^[1,3],甚至暂停 ATRA 和砷剂,直至症状消失,并根据病情给予相应支持治疗,包括吸氧和/或呼吸支持、袪利尿剂利尿、退热等措施,同时排除感染。DS 好转后再用 ATRA 和砷剂^[44],并酌情用 DXM 预防 DS 再发。(2)WBC $> 10 \times 10^9$ /L 除积极降 WBC 外,还可同时用 DXM 0.3 mg/(kg·d) (≤ 20 mg/d) 预防 DS, WBC $> 30 \times 10^9$ /L 必须用 DXM 预防并密切观察 DS 的发生。除了 DXM^[31],其他糖皮质激素,如泼尼松也有预防 DS 的作用。

2.5.5 假性脑瘤 (pseudotumor cerebri, PCT), 又称高颅压综合征。PCT 的主要处理措施是用 DXM、甘露醇和/或乙酰唑胺以及 ATRA 减量或暂停 (III C)

APL 儿童用 ATRA 的 PCT 发生率远高于成人 (16% 比 1% ~ 2%)^[25],同时用砷剂其发生率可能增加^[44],因此儿童血液科医师需特别注意。主要处理措施是用 DXM、甘露醇和/或乙酰唑胺^[44,46]以及 ATRA 减量或暂停。低剂量 ATRA 25 mg/(m²·d) 可明显减少 PCT 的发生而不影响疗效^[46]。

2.5.6 砷剂的心脏毒性。砷剂导致的 QT 间期延长可引起严重的尖端型扭转性心律失常和致死,应监测心电图 (ECG)、血钾和血镁 (IIB)

砷剂最常见的心脏毒性是 QT 间期延长。前瞻性研究显示,在儿童和青少年患者,用 ATO/RIF 后 QT 间期延长的发生率约为 12%^[12-13],但发生尖端扭转型心律失常少见。尖端扭转型心律失常可致死,因此应监测 ECG、血钾和血镁。维持血 K⁺ > 4.0 mmol/L, Mg²⁺ > 1.8 mg/dL (0.74 mmol/L)。校正 QT (QTc) > 500 ms、有心动过速、心率失常或晕厥等症状时暂停砷剂并观察。QTc 数天后多能恢复,QTc < 460 ms 可重新用砷剂,并注意监测 ECG^[1,45]。QTc 有多种计算公式,每种计算方法结果略有差异,欧洲指南建议用 Fridericia、Hodges 或 Sagie/Framingham 公式计算 QTc^[3],其中 Hodges 校正公式较为简便:QTc = QT + 1.75 (HR - 60)。

同时合并用止吐药 (5-HT₃ 受体拮抗剂)、伏立康唑、喹诺酮类和阿奇霉素等可能增加 QT 延长的发生率^[47],临床医师应注意。

2.5.7 砷剂的肝毒性和护肝药物。在砷剂治疗期间,尽量避免使用谷胱甘肽 (阿拓莫兰) 护肝药物 (III C)

前瞻性研究显示,单用 ATO 儿童肝功能异常的发生率约为 20%^[4-5],单用 RIF 的发生率尚未见儿童报道,成人的发生率约为 10%^[26]。肝功能异常时国内常用谷胱甘肽 (阿拓莫兰) 护肝药物。然而,谷胱甘肽的解毒作用可能会降低砷剂的疗效^[48]。

2.5.8 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)。诱导治疗阶段

慎用 G-CSF (III C)

G-CSF 对 APL 预后的影响尚未见相关文献报道,但推测可能会增加 DS 的发生,因此 APL 诱导期应慎用^[49]。但在巩固和维持治疗阶段,特别是高危患者因化疗导致粒细胞缺乏合并感染,可考虑用短效 G-CSF,疗程尽量缩短。

(黄礼彬 执笔)

参与本指南制订的专家 (按姓氏笔画排序): 万伍卿 (中南大学湘雅二医院); 王天有 (首都医科大学附属北京儿童医院); 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); 汤永民 (浙江大学医学院附属儿童医院); 汤静燕 (上海交通大学医学院附属儿童医学中心); 刘玉峰 (郑州大学第一附属医院); 刘炜 (河南省儿童医院); 杨丽华 (南方医科大学珠江医院); 杨明华 (中南大学湘雅三医院); 李府 (山东大学齐鲁儿童医院); 李健 (福建医科大学附属协和医院); 何海龙 (苏州大学附属儿童医院); 张丽 (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); 邵静波 (上海交通大学附属儿童医院); 罗学群 (中山大学附属第一医院); 陈艳 (遵义医科大学附属医院/贵州省儿童医院); 胡群 (华中科技大学同济医学院附属同济医院); 郝良纯 (中国医科大学附属盛京医院); 高举 (四川大学华西第二医院); 徐晓军 (浙江大学医学院附属儿童医院); 黄礼彬 (中山大学附属第一医院); 梁昌达 (江西省儿童医院); 蒋慧 (上海交通大学附属儿童医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia [J]. Leukemia, 2018, 32 (6): 1277-1294. DOI: 10.1038/s41375-018-0139-4.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Zhou J, Zhang Y, Li J, et al. Single-agent Arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2010, 115 (9): 1697-1702. DOI: 10.1182/blood-2009-07-230805.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved outcomes with retinoic acid and Arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia; final results of the randomized Italian-German APL0406 trial [J]. J Clin Oncol, 2017, 35 (6): 605-612. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1982.
- [8] 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) APML4 study; a non-randomised phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2015, 2 (9): e357-366. DOI: 10.1016/S2352-3026 (15)00115-5.
- [9] 罗杰思, 蒋慧, 罗学群. 儿童急性早幼粒细胞白血病的诊断和治疗 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2019, 24 (3): 113-115, 118. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2019.03.001.
- [10] Luo JS, Jiang H, Luo XQ. Diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in children [J]. J Chin Pediatr Blood Cancer, 2019, 24 (3): 113-115, 118. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2019.03.001.
- [11] 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.

- [11] 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.
- [12] Zhu HH, Wu DP, Du X, et al. Oral Arsenic plus retinoic acid versus intravenous Arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia; a non-inferiority, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 871-879. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30295-X.
- [13] Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Arsenic trioxide consolidation allows anthracycline dose reduction for pediatric patients with acute promyelocytic leukemia; report from the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26): 3021-3029. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6183.
- [14] Zhu HH, Wu DP, Jin J, et al. Long-term survival of acute promyelocytic leukaemia patients treated with Arsenic and retinoic acid[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(5): 820-822. DOI: 10.1111/bjh.13809.
- [15] Lou YJ, Ma YF, Suo SS, et al. Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide-based front line therapy[J]. *Leuk Res*, 2015, 39(9): 938-944. DOI: 10.1016/leukres.2015.05.016.
- [16] Cicconi L, Divona M, Ciardi C, et al. PML-RAR α 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.
- [17] 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.
- [18] Hu J, Yf L, Wu CF, et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/Arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(9): 3342-3347. DOI: 10.1073/pnas.0813280106.
- [19] Zhang L, Zou Y, Chen Y, et al. Role of cytarabine in paediatric acute promyelocytic leukemia treated with the combination of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a randomized controlled trial[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 374. DOI: 10.1186/s12885-018-4280-2.
- [20] Wang LN, Tang YL, Ye Z, et al. Arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid selectively exert synergistic cytotoxicity against FLT3-ITD AML cells via co-inhibition of FLT3 signaling pathways[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(10): 2426-2438. DOI: 10.1080/10428194.2017.1289522.
- [21] Liu XJ, Wang LN, Zhang ZH, et al. Arsenic trioxide induces autophagic degradation of the FLT3-ITD mutated protein in FLT3-ITD acute myeloid leukemia cells[J]. *J Cancer*, 2020, 11(12): 3476-3482. DOI: 10.7150/jca.29751.
- [22] Liang C, Peng CJ, Wang LN, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid suppress the expression of FLT3-ITD[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(11): 2692-2699. DOI: 10.1080/10428194.2020.1775212.
- [23] Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European Leukemia Net MRD Working Party[J]. *Blood*, 2018, 131(12): 1275-1291. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
- [24] 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.
- [25] Testi AM, D'Angiò M, Locatelli F, et al. Acute Promyelocytic leukemia (APL): comparison between children and adults[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6(1): e2014032. DOI: 10.4084/MJHID.2014.032.
- [26] 复方黄黛片 II 期临床试验协作组. 复方黄黛片治疗初诊急性早幼粒细胞白血病的 II 期临床试验[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(12): 801-804. DOI: 10.3760/j.issn.0253-2727.2006.12.003.
- [27] Sasijsareonrat 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.
- [28] 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.
- [29] Zhang L, Yang XM, Chen J, et al. Population pharmacokinetics and safety of oral Tetra-Arsenic Tetra-Sulfide formula in pediatric acute promyelocytic leukemia[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 1633-1640. DOI: 10.2147/DDDT.S305244.
- [30] Li X, Wang C, Chen G, et al. Combined chemotherapy for acute promyelocytic leukemia; a meta-analysis[J]. *Hematology*, 2017, 22(8): 450-459. DOI: 10.1080/10245332.2017.1318239.
- [31] Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2009, 114(25): 5126-5135. DOI: 10.1182/blood-2009-07-216457.
- [32] Adès L, Chevret S, Raffoux E, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(36): 5703-5710. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1596.
- [33] Montesinos P, Díaz-Mediavilla J, Debén G, et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy without intrathecal prophylaxis[J]. *Haematologica*, 2009, 94(9): 1242-1249. DOI: 10.3324/haematol.2009.007872.
- [34] Osman A, Anderson J, Churpek JE, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia in adults[J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(11): 649-657. DOI: 10.1200/JOP.18.00328.
- [35] 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. DOI: 10.1038/sj.leu.2404501.
- [36] Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines[J]. *J Intensive Care*, 2014, 2(1): 15. DOI: 10.1186/2052-0492-2-15.
- [37] Rajagopal R, Thachil J, Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics[J]. *Arch Dis Child*, 2017, 102(2): 187-193. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311053.
- [38] Stein E, Memahan B, Kwaan H, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22(1): 153-163. DOI: 10.1016/j.beha.2008.12.007.
- [39] Torromeo C, Latagliata R, Avisati G, et al. Coronaric thrombotic events in acute promyelocytic leukemia during all-trans retinoic acid treatment; a role for adhesion molecules overexpression? [J]. *Leukemia*, 1999, 13(2): 312-313. DOI: 10.1038/sj.leu.2401273.
- [40] Iba T, Yamada A, Hashiguchi N, et al. New therapeutic options for patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2014, 124(6): 321-328. DOI: 10.20452/pamw.2299.
- [41] Levi M, Levy M, Williams MD, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(5): 483-490. DOI: 10.1164/rccm.200612-1803OC.
- [42] Liu XL, Wang XZ, Liu XX, et al. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: a prospective clinical study[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(3): 604-608. DOI: 10.3892/etm.2013.1466.
- [43] Abedin S, Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016(1): 10-15. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.10.
- [44] 廖柳华, 黄礼彬. 儿童急性早幼粒细胞白血病的并发症及处理[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2019, 24(5): 225-227, 252. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2019.05.001.
- [45] Liao LH, Huang LB. Complications and management of acute promyelocytic leukemia in children[J]. *J Chin Pediatr Blood Cancer*, 2019, 24(5): 225-227, 252. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2019.05.001.
- [46] Gregory J, Kim H, Alonzo T, et al. Treatment of children with acute promyelocytic leukemia; results of the first North American Intergroup trial

INT0129[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53 (6): 1005-1010. DOI: 10.1002/pbc.22165.

[46] Masetti R, Vendemini F, Zama D, et al. All-trans retinoic acid in the treatment of pediatric acute promyelocytic leukemia[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12 (9): 1191-1204. DOI: 10.1586/era.12.101.

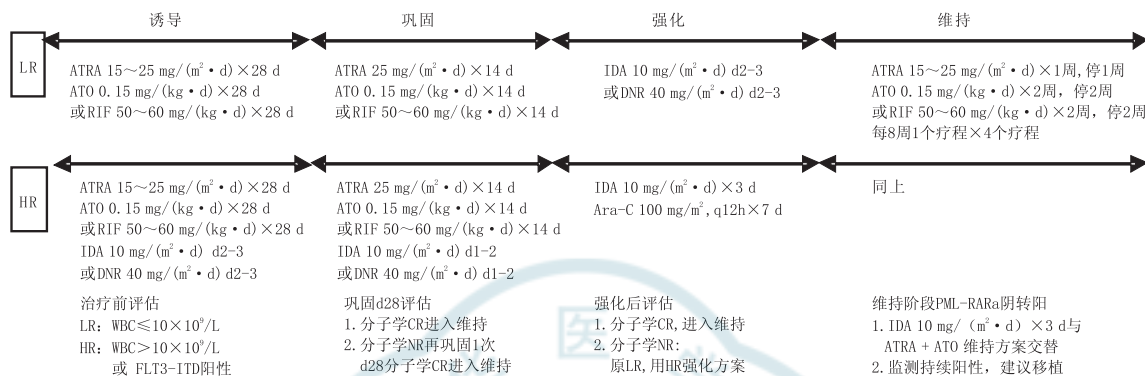
[47] Turner JR, Rodriguez I, Mantovani E, et al. Drug-induced proarrhythmia and torsade de pointes: a primer for students and practitioners of

medicine and pharmacy[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58 (8): 997-1012. DOI:10.1002/jcph.1129.

[48] Sui M, Zhang Z, Zhou J. Inhibition factors of Arsenic trioxide therapeutic effects in patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127 (19): 3503-3506.

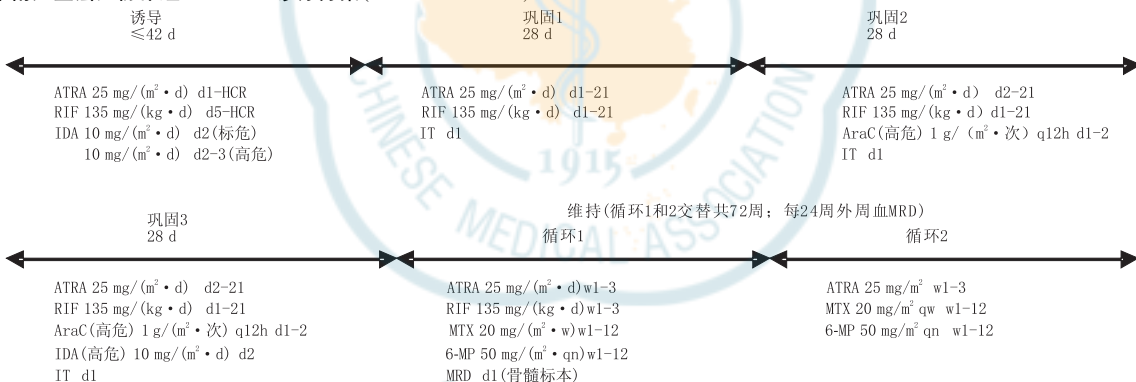
[49] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines [EB/OL]. [2021-11-15]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?Category=1&id=1411>.

附件 1 中国儿童白血病协作组-APL2016 诊疗方案 (CCLG-APL2016)



注: CCLG-APL2016 研究主要目的是对儿童 APL 去化疗或减化疗优化方案的临床疗效判断, 以及监测抑制剂在儿童应用的安全性和有效性的评价。已发表的研究显示, 标危和高危 APL 的 2 年 EFS 分别为 97% 和 90% [J Clin Oncol, 2021, 39 (28): 3161-3170]。在 CCLG-APL2016 之后修订为中国儿童急性早幼粒白血病诊疗规范方案 (2018 版)

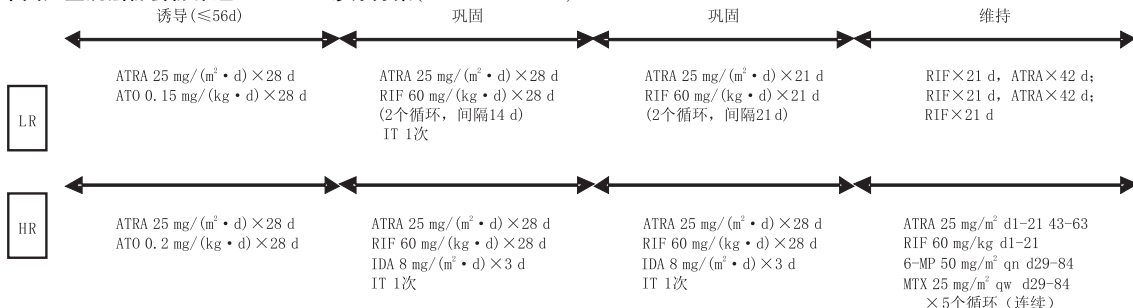
附件 2 华南儿童癌症协作组-APL2020 诊疗方案 (SCCCG-APL2020)



注: 只有WBC > 10 × 10⁹/L属高危, 其余标危。可用DNR 50 mg/m²代替IDA。维持治疗d1 (即巩固结束) MRD检测用骨髓标本, 之后可用血标本, 维持结束后仍需检测MRD/12周 × 4次。HCR: 血液学缓解; IT: 鞘内注射; W: 周; MRD: 微小残留白血病

注: SCCC-APL2020 的前身是 SCCLG-APL2011。成人 APL 研究显示 RIF 可代替 ATO。考虑到儿童口服治疗的依从性和异于成人的生物利用度和代谢特点, SCCLG-APL2011 开展随机对照研究比较 ATO 和 RIF 治疗儿童 APL 的疗效和安全性。已发表的中期报告显示 [Am J Hematol, 2018, 93 (12): 1467-1473], RIF 同样不劣于 ATO, 2 组 5 年 EFS 均达 100%。终期报告将于 2021 年的年底完成。在此基础上设计新的 2020 方案, RIF 完全代替 ATO, 非高危患者的诱导治疗随机分组, 加或不加 1 剂 IDA/DNR, 主要研究终点是比较 2 组诱导期高 WBC 血症和 DS 的发生率, 次要终点是 EFS, 并评估血和尿钾浓度的影响。SCCCG-APL2020 基本方案不要求随机分组, 非高危患者在诱导期加用 1 剂 IDA/DNR, 以防止诱导期高 WBC 血症和 DS, 并缩短达缓解时间

附件 3 中国儿童抗癌协会协作组-APL2017 诊疗方案 (CCCC-APL2017)



注: 低危 (LR): 治疗前WBC ≤ 10 × 10⁹/L, 并且2个治疗后PML-RARA持续阴性。高危 (HR): 治疗前WBC > 10 × 10⁹/L, 或原低危组诱导56 d未完全缓解、或巩固2个疗程PML-RARA未转阴、或转阴后连续2次阳性

注: CCCC-APL2017 研究的主要目的是评价缓解后使用 RIF 治疗 APL 的有效性和安全性以及地塞米松早期预防性使用是否降低 DS 发生率和严重程度

(收稿日期: 2021-11-03)

(本文编辑: 李建华)