



<https://doi.org/10.1007/s12185-024-03749-5>

JSH 血液恶性肿瘤实用指南，2023：leukemia-2—急性早幼粒细胞白血病 (APL)

Hiroyuki Fujita

1

接收日期：2024年02月19日/修订日期：2024年02月19日/接受日期：2024年03月06日

©日本血液学会2024

关键词 指南·急性早幼粒细胞白血病 (APL)·弥散性血管内凝血 (DIC)·全反式维甲酸 (ATRA)·三氧化二砷 (ATO)

概述

急性早幼粒细胞白血病 (APL) 是急性髓系白血病 (AML) 的一种亚型，在2017年 WHO 分类中被称为 APL 伴复发性遗传异常 $PML:::RARA$ 。¹通常会观察到细胞遗传学异常 $t(15;17)(q24.1;q21.2)$ 。骨髓一般表现为异常早幼粒细胞的肿瘤性增生，伴有丰富的嗜天青颗粒、成束的 Auer 视杆细胞 (faggot 细胞) 和核不规则，但也存在颗粒细小 (很少) 的微颗粒变体。APL 细胞，即使是微颗粒变体的 APL 细胞，过氧化物酶染色强阳性，CD13 和 CD33 常阳性，HLA-DR 和 CD34 表面标记阴性。APL 的特征是正常造血功能抑制引起的贫血、感染和出血，以及 APL 细胞引起的高纤维蛋白溶解播散性血管内凝血 (DIC) 引起的强烈出血倾向。APL 占 AML 病例的 10-15%，最常见于 30-50 岁人群，60 岁及以上人群较少见。

还有一种罕见类型的具有变异 $RARA$ 易位的 APL，其中未检测到 $PML:::RARA$ 。¹最常见的亚型 (约占 APL 病例的 0.8%) 是 $t(11;17)(p11;p11) :: PLZF(ZBTB16) :: RARA$ ，值得注意的是，全反式维甲酸 (ATRA) 和三氧化二砷 (ATO) 对该亚型以及具有 $t(17;17)(p11;p11) :: STAT5B:::RARA$ 。²所有变体 $RARA$ 易位均涉及特定基因易位至

17号染色体上的 $RARA$ ，导致荧光原位杂交 (FISH) 显示无 $PML:::RARA$ 融合信号，但 $RARA$ 信号数量异常。通过 FISH 或逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 早期检测 $t(15;17)$ 细胞遗传学异常和 $PML:::RARA$ 融合基因对 APL 的诊断至关重要。APL 的发生需要 $t(15;17)$ 细胞遗传异常以外的其他基因异常。诊断时 APL 细胞的综合突变分析已检测到 $FLT3-ITD$ 和 TKD 突变以及其他突变，包括 $WT1$ 、 $NRAS$ 、 $KRAS$ 、 $ARID1A$ 和 $ARID1B$ 。³据信，这些突变大多激活信号转导通路。与 $PML:::RARA$ 合作，促进 APL 开发。其他形式 AML 中常见突变的基因异常 (例如， $DNMT3A$ 、 $NPM1$ 、 $TET2$ 、 $ASXL1$ 和 $IDH1/2$) 在 APL 中不常见。

ATRA 联合以蒽环类药物为基础的抗癌治疗是日本既往未经治疗的 APL 的标准治疗，可使 70 岁及以下患者的完全缓解 (CR) 率超过 90%，长期生存率接近 80%。⁴APL 治疗中需要解决的问题是预防 DIC 和 APL 分化综合征 (DS) 导致的早期死亡，并为高危患者 (如基线 WBC 计数 $\geq 10,000/\mu\text{L}$ 的患者) 建立治疗。在日本成人白血病研究组 (JALSG) APL204 研究中，早期死亡率 (在开始初始诱导治疗后 30 天内死亡的患者百分比) 约为 5%，其中大多数死亡是由于出血性并发症或 DS。⁵在 APL 的诱导治疗中，应立即开始 ATRA 治疗，以防止 DIC 引起的严重器官出血，并应输血以维持血小板和纤维蛋白原水平。DS 的管理需要在怀疑 DS 后尽快进行早期干预

Hiroyuki Fujita fujitah@nanbu.saiseikai.or.jp

¹ Department of Hematology, Saiseikai Yokohama Nanbu Hospital, 3-2-10 Konandai, Konan-ku, Yokohama, Kanagawa 234-0054, Japan

甚至观察到一种体征或症状，如发热、呼吸困难或胸腔积液。

基线 WBC 计数是 APL 患者无病生存期 (DFS) 的预后因素^{6,7}。Sanz 风险模型将基线 WBC 计数 > 10,000/ μ L 归类为高风险，WBC 计数 \leq 10,000/ μ L 伴血小板计数 \leq 40,000/ μ L 归类为中等风险，WBC 计数 \leq 10,000/ μ L 伴血小板计数 > 40,000/ μ L 归类为低风险⁷，治疗通常按高风险和标准（低和中等）风险组分层。

在 12-38% 的 APL 病例中检测到 *FLT3-ITD*。⁸ 研究报告称，*FLT3-ITD* 与高 WBC 计数相关，但尚未就其预后达成共识。然而，在 24 项研究的荟萃分析中，Pich-arski 等人发现 *FLT3-ITD* 和 *TKD* 与不良预后相关。⁹ 此外，两项回顾性研究显示，*FLT3-ITD*/野生型比值为 0.66（德国研究）¹⁰ 和 \geq 0.5（西班牙 PETHEMA 研究）¹¹ 与不良结局相关，包括无复发生存期 (RFS)。

在 10-15% 的 APL 病例中观察到 CD56 阳性（临界值 \geq 10%），这是复发的不利风险因素，与 WBC 计数无关。¹²

APL 也可能与治疗相关，在另一种癌症治疗后发生。根据一篇综述文章，既往接受拓扑异构酶 II 抑制剂治疗或放疗是治疗相关 APL 的风险因素。由于治疗相关 APL 的缓解率与新发 APL 相当，因此应使用与新发 APL 相似的方案进行治疗，同时考虑心脏毒性和既往治疗的影响等因素。¹³

PML: 骨髓细胞中的 *RARA* 转录本可用于评估分子学缓解。达到血液学缓解后，一半患者仍有转录本，但巩固治疗结束时检测结果必须为阴性。随访期间转录本的再次出现表明分子学复发，建议这些患者及时重新开始治疗。

在欧洲和美国，标准风险 APL 的标准治疗是 ATRA + ATO（这不在日本国家健康保险 [NHI] 的范围内）。^{14,15} ATO 与 ATRA 协调，可有效诱导 APL 细胞凋亡，且毒性相对较轻，包括骨髓抑制，使其疗效和安全性优于 ATRA + 化疗（日本 APL 的现行标准治疗）。

参考文献

1. Arber DA 等人伴有复发性基因异常的急性髓系白血病。急性早幼粒细胞白血病伴 PML-RARA。WHO 分类

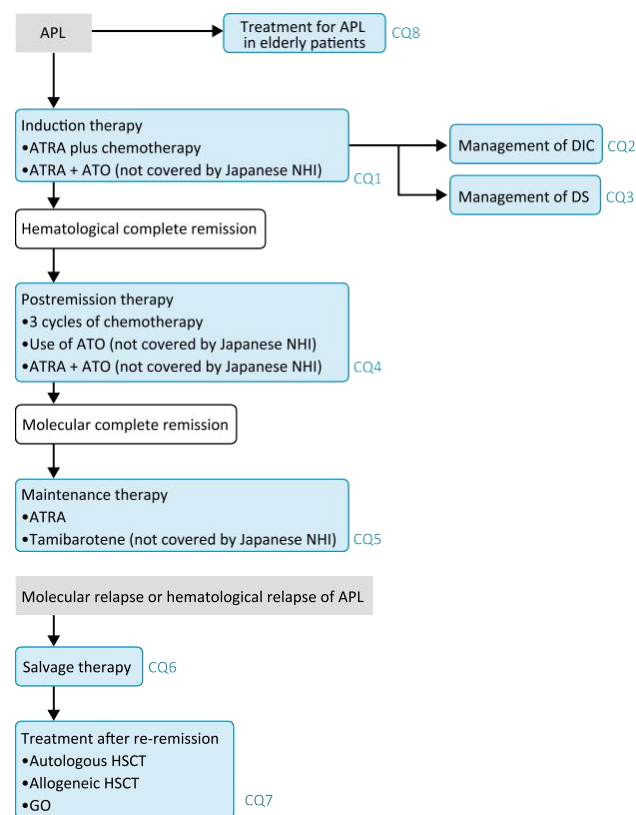
造

血和淋巴组织肿瘤。Lyon, IARC, 2017; pp134-6. (教材)

2. Sobas M 等人 PLZF-RAR α 、NPM1-RAR α 和其他急性早幼粒细胞白血病变体：PETHEMA 登记研究经验和系统性文献综述。癌症（巴塞尔）。2020;12(5):1313. (审查)
3. Madan V 等人初发和复发急性早幼粒细胞白血病的综合突变分析。Leukemia 2016;30(8):1672-81.
4. Takeshita A 等人他米巴罗汀维持治疗改善急性早幼粒细胞白血病的无复发生存率：前瞻性、随机、JALSG-APL204 研究的最终结果。Leukemia. 2019;33(2):358-70. (IiiDii)
5. Minamiguchi H 等人日本急性早幼粒细胞白血病患者早期死亡、严重出血和分化综合征的预测因素。Ann Hematol. 2020;99(12):2787-800. (2Div)
6. Asou N 等人全反式维甲酸联合化疗治疗初治急性早幼粒细胞白血病预后因素分析。日本成人白血病研究组。J Clin Oncol 1998;16(1):78-85. (IiiDii)
7. Sanz MA 等人急性早幼粒细胞白血病患者复发风险的定义和非蒽环类药物巩固治疗的作用：PETHEMA 和 GIMEMA 协作组的联合研究。Blood 2000;96(4):1247-53. (IiiDii)
8. Beitinjanah A 等人 FLT3 内部串联重复和酪氨酸激酶结构域突变在急性早幼粒细胞白血病中的预后意义：系统综述。Leuk Res. 2010;34(7):831-6. (审查)
9. Picharski GL 等人 Flt3 基因突变在急性早幼粒细胞白血病中的影响：一项荟萃分析。癌症。2019;11(9):1311. (3iiA)
10. Schnittger S 等人 FLT3 突变负荷对 t(15;17)/PML-RARA 急性早幼粒细胞白血病的临床影响血液学。2011;96(12):1799-807. (2iiDii)
11. Chillón MC, et al. 诊断时较长的 FLT3 内部串联重复和 PML-RAR α 表达降低是急性早幼粒细胞白血病患者高危亚组的特征。血液学。2010;95(5):745-51. (2iiDii)
12. Takeshita A 等人 CD56 连续识别作为急性早幼粒细胞白血病预后价值的影响：日本成人白血病研究组 (JALSG)-APL204 研究的多变量分析结果和文献综述。癌症（巴塞尔）。2020;12(6):1444. (2iiDii)

13. Rashidi A, Fisher SI. 治疗相关急性早幼粒细胞白血病：系统综述。Med Oncol.2013;30(3) :625. (审查)
14. Sanz MA 等人急性早幼粒细胞白血病的管理：欧洲白血病网络专家小组的最新建议 Blood 2019;133(15) :1630–43 (指南)
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 急性髓系白血病。版本1.2022 (指南)

算法



ATRA 联合化疗是新诊断 APL 的标准诱导治疗 (CQ1)。对初始诱导治疗耐药罕见，并发症如严重 DIC 诱导的出血和 DS 导致的早期死亡是未能获得缓解的主要原因。因此，DIC(CQ2) 和 DS(CQ3) 的管理在 APL 的治疗中至关重要。

达到血液学缓解后，进行3个周期的缓解后化疗 (CQ4)，目的是达到分子学缓解，表现为骨髓细胞中 *PML::RARA* 的实时定量 PCR 结果为阴性。多种方法，包括 ATRA 联合治疗方案和使用 ATO 已尝试作为缓解后治疗。

维

持联合化疗 (CQ5) 不能改善结局。一项比较他米巴罗汀和 ATRA 用于维持治疗的研究发现，他米巴罗汀在高危患者中效果更好。

已经在临床研究中研究了从诱导治疗到维持治疗的许多不同方案，但获得的治疗结果是基于个体研究从诱导治疗到维持治疗的所有阶段的整个治疗方案，使得难以比较维持治疗方案或将其与其他治疗阶段分开考虑。在开始诱导治疗前，应评价 APL 风险和合并症，并确定不仅考虑诱导，还考虑巩固和维持的适当治疗方案。通常应避免联合使用不同的诱导、巩固和维持治疗方案。

复发性 APL(CQ6) 的首选治疗是 ATO。由于血液学复发常并发 DIC 诱导的出血和 DS，因此最好在通过阳性 *PML::RARA* 结果检测到分子学复发后立即开始治疗。再诱导缓解 (CQ7) 后，如果在骨髓中检测到 *PML::RARA*，建议进行基于 ATO 的缓解后治疗，然后进行异基因造血干细胞移植 (HSCT)，如果未检测到，则进行高剂量抗癌治疗加自体外周血干细胞移植。如果不适合移植，建议使用基于 ATO 的缓解后治疗或吉妥单抗 (GO)，其对基于 ATO 的治疗后复发的患者也有效。

老年患者 (CQ8) 的治疗也将在下文讨论。

CQ 1 对于新诊断的 APL 推荐哪些诱导治疗方案？

推荐等级：1类

建议使用 ATRA + 蒽环类药物化疗

推荐等级：1类

ATRA 联合 ATO 比 ATRA 联合化疗更有效

但日本 NHI 未涵盖

解释说明

在 APL 的治疗中，分化诱导治疗药物 ATRA 极为有效。许多研究证明了 ATRA 加蒽环类药物为基础的化疗的疗效。在意大利 AIDA0493 试验中，ATRA + 伊达比星 (AIDA 治疗) 在新诊断的 APL 患者中产生了 95% 的 CR 率。¹ 欧洲 APL2000 试验在 WBC 计数低于 10,000/ μ L 的患者中比较了 ATRA + 柔红霉素与 ATRA + 去甲柔红霉素和阿糖胞苷 (阿糖胞苷组) 作为诱导治疗

(低和中等风险), 发现阿糖胞苷组的 CR 率无显著差异, 但2年 OS 率更好。然而, 阿糖胞苷组也接受阿糖胞苷巩固治疗。²

在 JALSG APL97 研究中, 患者接受 ATRA 诱导联合化疗(伊达比星+阿糖胞苷), 根据基线 WBC 计数和外周血 APL 细胞计数(骨髓细胞计数+早幼粒细胞计数)分层的风险调整化疗剂量。结果良好, 总 CR 率为94%, 6年 OS 率为83.9%。³在使用略高的阿糖胞苷剂量和相似的风险分层的 APL204 研究中, 总 CR 率为92.7%, 4年 OS 率为89%。⁴

总之, 预计 ATRA + 蒽环类药物化疗可使超过90%的新诊断 APL 患者达到CR。特别是 APL204 方案在日本患者中报告的结局极佳, 可视为日本的现行标准治疗。然而, 在 APL204 研究中, 治疗前评估确定为高风险的患者和治疗期间白细胞增多的患者的 CR 和生存率次优⁴, 因此这些高风险患者组的治疗方法仍有待确定。

与 ATRA 一样, ATO可诱导分化, 已被用作复发性 APL 的单药治疗, 即使在日本也是如此。然而, 在其他各个国家, ATRA + ATO联合治疗已被开发用于新诊断的APL, 并已成为替代 ATRA 加化疗的新标准治疗。ATRA + ATO的一个独特特征是即使在缓解后治疗中也仅使用这两种药物, 很少使用化疗药物。APL0406试验比较了 ATRA + ATO与 AIDA 方案治疗低危和中危APL。⁵两种治疗的 CR 率均有利, 且无差异。不良事件分析显示, AIDA组的血细胞减少和发热性中性粒细胞减少以及4例早期死亡的发生率显著较高。相比之下, ATRA + ATO组的肝毒性 (40%) 和 QTc 延长 (8.5%) 发生率较高, 但无早期死亡。ATRA + ATO 产生了显著更高的 50 个月无事件生存率 (EFS)(97.3%vs. 80.0%) 和 50 个月 OS 率 (99.2%vs. 92.6%), 证明该联合治疗不仅非常安全, 而且非常有效。ATRA + ATO在

N

英国和美国纳入了高危患者^{6,7}。应注意方案涉及在高危患者的诱导期在 ATRA + ATO基础上加用GO, 但两项研究均显示 ATRA + ATO具有较高的疗效。这些结果确定 ATRA + ATO是日本以外低和中风险 APL 的标准治疗, 并建议将其作为高危患者的标准治疗。日本目前不包括 ATO

HI 用于新诊断的APL, 但 ATRA + ATO有望很快被完全覆盖。

参考文献

1. Mandelli F 等人联合全反式维甲酸和伊达比星 (AIDA) 治疗 PML/RAR α 阳性急性早幼粒细胞白血病的分子学缓解。Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. 血液。1987;90(3):1014-21. (2Ai)
2. Adès L, et al. 阿糖胞苷是否可用于治疗急性早幼粒细胞白血病? 来自欧洲急性早幼粒细胞白血病的随机试验结果。J Clin Oncol. 2006;24(36):5703-10. (1iiDi)
3. Asou N 等人在巩固治疗后 PML-RAR α 转录阴性的急性早幼粒细胞白血病患者中进行的伴或不伴强化维持化疗的随机化研究: 日本成人白血病研究组 (JALSG) APL97 研究。血液。2007;110(1):59-66. (3iiDi)
4. Shinagawa K 等人他米巴罗汀作为急性早幼粒细胞白血病的维持治疗: 一项随机对照试验的结果。J Clin Oncol. 2014;32(33):3729-35. (1iiDi)
5. Platzbecker U 等人维甲酸和三氧化二砷与维甲酸和化疗相比可改善非高危急性早幼粒细胞白血病的结局: 意大利-德国 APL0406 随机试验的最终结果。J Clin Oncol. 2017;35(6):605-12. (1iiDi)
6. Burnett AK, et al. 三氧化二砷和全反式维甲酸治疗所有风险组的急性早幼粒细胞白血病 (AML17): 一项随机、对照、3 期试验的结果。Lancet Oncol. 2015;16(13):1295-305. (1iiDi)
7. Abaza Y 等人全反式维甲酸、亚砷酸和吉妥单抗治疗急性早幼粒细胞白血病的长期预后。血液。2017;129(10):1275-83. (3iiA)

CQ 2 在新诊断 APL 的诱导治疗期间, 建议采用什么方法管理 DIC?

推荐等级: 1 类

临床疑似 APL 时, 应立即开始 ATRA 治疗, 无需等待 PML::RAR 结果

推荐等级: 2A 类

建议输注血小板以维持血小板计数在 30000~50000/ μ L 或更高, 用新鲜冰冻血浆替代治疗以维持纤维蛋白原在 150 mg/dL 或更高, 以诱导治疗期间预防出血

推荐等级：2B类
推荐使用重组血栓调节蛋白治疗

解释说明

在 APL 中，APL 细胞中的组织因子和癌促凝物激活外源性凝血途径，细胞表面膜联蛋白 II 的高表达同时激活纤溶。结果出现具有强烈出血倾向的纤溶亢进性 DIC。

在接受诱导治疗的新诊断 APL 患者中，大多数早期死亡是由于器官出血所致，包括 DIC 诱导的脑出血。^{1,2}当在诱导治疗期间发生 DIC 时，应每天测量全血细胞计数和凝血标志物（凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物），直至恢复正常。

ATRA 通过抑制 APL 细胞中组织因子的表达减轻高凝状态，同时通过减少膜联蛋白 II 的表达抑制异常增强的纤溶系统，从而纠正 APL 中的凝血障碍。预防出血的一个策略是在不等待 PML 的情况下立即开始基于 ATRA 的治疗：临床结果提示 APL 时 RARA 基因异常结果。³

在 JALSG APL 研究的回顾性分析中，重度出血的高危因素包括低纤维蛋白原血症 (<100 mg/dL)、高 WBC 计数 (>20,000/ μ L) 和低血小板计数 (<30,000/ μ L)。^{1,2}因此，建议输注血小板以维持血小板计数在 30,000–50,000/ μ L 或更高，并用新鲜冷冻血浆替代治疗以维持纤维蛋白原在 150 mg/dL 或更高，以预防出血。

一项回顾性分析比较了单独血小板和纤维蛋白原替代治疗、肝素抗凝治疗和氨甲环酸等药物抗纤溶治疗预防器官出血，该分析在引入 ATRA 之前单独化疗治疗 APL 的时间段内进行，结果显示缓解率或出血早期死亡率没有差异。⁴不建议使用氨甲环酸。西班牙 PETHEMA 小组表明，氨甲环酸与 ATRA 联用会增加血栓形成的风险。⁵目前不建议使用肝素，如低分子量肝素和达那肝素，因为出血性不良反应的风险增加超过纠正高凝状态的获益。⁶

尚无研究证明合成蛋白酶抑制剂（如甲磺酸加贝酯或甲磺酸奈莫司他）抗凝治疗的明确获益。

在

日本，重组血栓调节蛋白在实践中广泛用于治疗 APL 诱导的 DIC。根据 172 例 APL 诱导 DIC 治疗的上市后所有病例监测报告，前 30 天内因出血导致的早期死亡率相对较低，为 3.5%。⁷重组血栓调节蛋白可降低 APL 细胞表面膜联蛋白 II 的表达，并在存在凝血酶的情况下激活蛋白 C，从而抑制凝血，因此是治疗 APL 诱导 DIC 的合理选择。一项小型回顾性研究报告，与历史对照相比，重组血栓调节蛋白可更快地缓解 DIC 并减少输血量。⁸

参考文献

1. Yanada M 等人急性早幼粒细胞白血病缓解诱导治疗期间的严重出血并发症：发病率、危险因素和对预后的影响。Eur J Haematol.2007;78(3) :213–9. (3iiDi)
2. Minamiguchi H 等人日本急性早幼粒细胞白血病患者早期死亡、严重出血和分化综合征的预测因素。Ann Hema-tol.2020;99(12) :2787–800. (2Div)
3. Di Bona E 等人急性早幼粒细胞白血病患者使用或不使用全反式维甲酸诱导缓解期间的早期出血发病率和死亡率。Br J Haematol.2000;108(4) :689–95. (2A)
4. Rodeghiero F 等人急性早幼粒细胞白血病的早期死亡和抗出血治疗。在 268 例连续患者中进行的 GIMEMA 回顾性研究。血液。1990;75(11) :2112–7. (3iiB)
5. Brown JE 等人全反式维甲酸 (ATRA) 和氨甲环酸：急性早幼粒细胞白血病的潜在致死性组合。Br J Haematol.2000;110(4) :1010–2. (3iiA)
6. Sanz MA 等人急性早幼粒细胞白血病的管理：欧洲白血病网络专家小组的最新建议血液。2019;133(15) :1630–43 (指南)
7. Matsushita T 等人血栓调节蛋白 α 治疗急性早幼粒细胞白血病和播散性血管内凝血患者：一项开放标签、多中心、上市后监测研究队列的回顾性分析。血栓研究2014;133(5) :772–81. (3iiDiv)
8. Ikezoe T 等人重组人可溶性血栓素可安全有效地挽救急性早幼粒细胞白血病患者的播散性肌内凝血。Leuk Res.2012;36(11) :1398–402. (3iiDiv)

CQ3 DS 推荐的治疗方法是什么？

推荐等级：2A类

建议早期发现DS，一旦怀疑DS，立即开始地塞米松治疗

推荐等级：2A类

DS 严重者应停用 ATRA 和ATO

解释说明

DS 是 APL 诱导治疗过程中 ATRA 或 ATO 诱导 APL 细胞分化时发生的主要并发症，严重时可致死。用于诊断 DS 的体征和症状为 (1) 呼吸困难，(2) 不明原因发热，(3) 体重增加 ≥ 5 kg，(4) 不明原因低血压，(5) 急性肾衰竭，(6) 肺浸润和 (7) 胸膜心周积液。如果存在其中2或3个DS，则将其归类为中度，如果存在4个或更多DS，则将其归类为重度。¹尽管单独的体征或症状不足以明确诊断DS，但在疑似 DS 的这一阶段采取适当的措施非常重要。在接受ATRA + 化疗治疗的患者分析中，DS的发生率范围为15-25%，在第1周和第15-28天出现双峰。¹风险因素包括基线 WBC 计数高、治疗期间 WBC 计数增加和体重指数或体表面积高。²⁻⁴

APL93 试验表明，与 ATRA 治疗后开始化疗相比，同时开始 ATRA 和化疗可降低 DS 的发生率。⁵在 Intergroup 0129 研究中，接受单药 ATRA 诱导治疗的患者在 WBC 计数升高时给予额外的羟基脲，但 DS 的发生率较高，为26%，并且 DS 在重新开始 ATRA 治疗后有时会复发。⁶基于这些结果和 DS 的病理学，认为减少 WBC 计数的化疗可有效预防DS。

类固醇预防也用于抑制 DS 的发作。一项研究比较了 AIDA 区域的两种方案：LPA96 试验（仅基线 WBC 计数 $> 5000/\mu\text{L}$ 的患者接受地塞米松）和 LPA99 试验（所有患者均接受泼尼松龙预防治疗）。¹根据 LPA96 方案接受的治疗是重度 DS 的风险因素，表明对 DS 进行普遍泼尼松龙预防治疗可能有效。在欧洲 APL2000 试验中，仅对治疗前或治疗期间 WBC 计数 $> 10,000/\mu\text{L}$ 的患者给予地塞米松⁷，在日本 APL204 研究中，未给予类固醇预防，但通过化疗管理了治疗前和治疗期间的高 WBC 计数²。尽管由于这些研究之间 DS 发生率无显著差异以及患者特征差异，类固醇预防的意义尚不清楚

（例如，接受的化疗），值得考虑

WBC计数高的患者。⁸必须谨慎

于 ATRA + ATO 治疗，因为 ATRA 和 ATO 均可强烈诱导分化，但治疗方案不包括化疗。在 APL0406 试验中，ATRA + ATO 组中 WBC 计数升高的频率显著高于 AIDA 组 (47% vs. 24%)。⁹所有患者均接受泼尼松龙预防治疗，并且 WBC 计数的任何升高均可通过羟基脲以高达 4000 mg/天的剂量给药进行管理，导致中度至重度 DS 的发生率无差异（请注意，日本批准的羟基脲剂量高达 2000 mg/天）。

为了治疗DS，一旦怀疑DS，立即开始地塞米松 10 mg 每日两次静脉给药至关重要。⁸尽管其他疾病，如感染或心力衰竭可以产生与 DS 诊断相似的体征和症状，但欧洲白血病网 (ELN) 专家小组建议强烈建议立即使用地塞米松治疗，即使是在这种情况下。⁸在重度 DS 病例中应中断 ATRA 或 ATO 治疗。一旦 DS 消退，地塞米松应逐渐减量，如果 ATRA 或 ATO 治疗中断，仅应在 DS 症状完全消退后重新开始 ATRA 或 ATO 治疗。

参考文献

1. Montesinos P 等人全反式维甲酸和蒽环类药物化疗治疗急性早幼粒细胞白血病患者分化综合征：特征、结局和预后因素。血液。2009;113(4):775-83. (3iii)
2. Minamiguchi H 等人日本急性早幼粒细胞白血病患者早期死亡、严重出血和分化综合征的预测因素。Ann Hema-tol.2020;99(12):2787-800. (3iii)
3. Yoon JH 等人对于急性早幼粒细胞白血病，进展性高白细胞血症是分化综合征、早期死亡和随后复发的相关预测指标。Sci Rep. 2019;9(1):11935. (3iii)
4. Breccia M 等人在接受 AIDA 方案治疗的急性早幼粒细胞白血病患者中，BMI增加与疾病复发和分化综合征风险增加相关。血液。2012;119(1):49-54. (3iii)
5. De Botton S 等人413例新诊断的急性早幼粒细胞白血病中所有反式维甲酸综合征的发病率、临床特征和结果。血液。1998;92(8):2712-8. (3iii)
6. Tallman MS 等人发生维甲酸综合征的44例急性早幼粒细胞白血病患者临床描述。血液。2000;95(1):90-5. (3iii)

7. Adès L, et al. 阿糖胞苷是否可用于治疗急性早幼粒细胞白血病？来自欧洲急性早幼粒细胞白血病的随机试验结果。 *J Clin Oncol*.2006;24(36) :5703–10. (1iiDi)
8. Sanz MA 等人急性早幼粒细胞白血病的管理：欧洲白血病网络专家小组的最新建议血液。 2019;133(15) :1630-43.
9. Lo-Coco F 等人维甲酸和三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病。 *N Engl JMed*.2013;369(2) :111–21. (1ii)

CQ4 对于 ATRA 联合化疗诱导缓解后的新诊断 APL，建议采用哪些缓解后治疗？

A

阿糖胞苷和随后2个周期的缓解后治疗

推荐等级：1类

推荐蒽环类和阿糖胞苷联合治疗3个周期

解释说明

接受 ATRA 联合化疗治疗的新诊断 APL 的缓解后治疗阶段分为两个亚阶段：短期巩固治疗，然后是长期维持治疗。本节讨论了巩固治疗。在 JALSG APL204 研究中，由风险分层剂量的 ATRA、伊达比星和阿糖胞苷组成的诱导治疗后进行3个周期的蒽环类药物加阿糖胞苷巩固治疗，7年 OS 率为87%。¹

在 AIDA0493 试验中，患者接受 AIDA 方案诱导，然后接受3个周期的蒽环类药物加阿糖胞苷或依托泊苷巩固治疗。²在 AIDA2000 试验中，低风险和中等风险患者接受3个周期的 ATRA 加蒽环类药物治疗，高风险患者接受3个周期的相同药物加阿糖胞苷巩固治疗。²两项研究中低风险和中等风险患者的 OS 没有差异，高风险患者使用 AIDA2000 方案获得更好的结局这一事实表明，加用阿糖胞苷是有益的，特别是对于高风险患者。²

总之，ATRA联合化疗诱导后的巩固治疗方案使用3个周期的蒽环类药物为基础的治疗，并添加阿糖胞苷或 ATRA。虽然治疗结果没有很大差异，巩固治疗方案无法与其他治疗阶段单独比较，但日本的标准治疗是在日本患者中评价的 JALSG APL204 方案，推荐的巩固治疗方案是根据该方案进行3个周期的蒽环类药物和阿糖胞苷联合治疗。

使

TRA + ATO 是日本以外的标准治疗，但日本 NHI 未涵盖新诊断 APL 的 ATO。使用 ATRA + ATO，患者仅接受 ATRA 和 ATO 进行诱导和缓解后治疗。在一项代表性试验 APL0406 中，患者接受了7个周期的 ATRA 治疗，其中1个周期包括连续2周的 ATRA 给药和随后2周的休息期，以及4个周期的 ATO 治疗，其中1个周期包括4周的 ATO 给药（每周5天）和随后4周的休息期。³ ATRA 和 ATO 同时给药，因此每个 ATO 周期给予2个周期的 ATRA。

ATO 作为 ATRA 加化疗诱导后的缓解后治疗也可能有效。在北美 C9710 试验中，一组患者接受 ATRA、柔红霉素和

用 ATRA 加柔红霉素治疗，另一组在2个缓解后治疗周期前接受相同方案加额外2个周期的单药 ATO 治疗，加用2个周期的 ATO 改善了3年 EFS 率 (80% vs. 63%)。⁴ 在美国进行的另一项研究通过将缓解后治疗限制为1个周期的 ATRA/去甲柔红霉素/ATO 联合治疗来减少化疗药物的剂量。⁵ 总之，在 ATRA 加化疗诱导治疗后将 ATO 纳入缓解后治疗有望提高疗效和安全性。

参考文献

1. Takeshita A 等人他米巴罗汀维持治疗改善急性早幼粒细胞白血病的无复发生存率：前瞻性、随机、JALSG-APL204 研究的最终结果。 *Leukemia*;33(2) :358–70.2019. (1iiDii)
2. Lo-Coco F 等人 AIDA 诱导后风险适应巩固治疗 61 岁以下成人急性早幼粒细胞白血病的一线治疗：GIMEMA 组的 AIDA-2000 试验结果。 *血液*。2010;116(17) :3171–9. (3iiA)
3. Lo-Coco F 等人维甲酸和三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病。 *N Engl JMed*.2013;369(2) :111–21. (1iiDi)
4. Powell BL 等人三氧化二砷可改善急性早幼粒细胞白血病成人患者的无事件生存率和总生存率：北美白血病组间研究 C9710 血液。2010;116(19) :3751–7. (1iiDi)
5. Gore SD 等人以三氧化二砷为基础的单周期巩固化疗可避免蒽环类药物在急性早幼粒细胞白血病初治治疗中的应用。 *J Clin Oncol*.2010;28(6) :1047–53. (3iiDii)

CQ5 对于分子学缓解的新诊断 APL，推荐何种维持治疗方案？

推荐等级：2B类

对于高危患者，可考虑使用基于 ATRA 或他米巴罗汀的维持治疗

解释说明

接受 ATRA + 化疗治疗的新诊断 APL 的缓解后治疗期分为两个亚期：短期巩固治疗，然后是长期维持治疗。一些研究考察了维持治疗的意义，特别是在巩固治疗后分子学缓解的患者中。在完成巩固治疗后达到分子学缓解的患者中进行的 JALSG APL97 研究比较了以蒽环类药物为基础的联合化疗的强化维持治疗与观察，发现强化维持治疗组的6年 OS 显著更差。¹基于这些结果，不建议对分子学缓解的患者进行强化维持治疗。

意大利 AIDA0493 试验比较了单药 ATRA、ATRA + 甲氨蝶呤 + 巯基嘌呤、甲氨蝶呤 + 巯基嘌呤和无维持治疗，发现4组之间12年 DFS 率无显著差异。²法国 APL93 试验也比较了相同的4组，发现未接受维持治疗组的10年累积复发率 (CIR) 最高，接受 ATRA + 甲氨蝶呤 + 巯基嘌呤组的 CIR 最低。³维持治疗对基线 WBC 计数 > 5,000/ μL 的患者特别有效。JALSG APL204 研究比较了单药 ATRA 与单药他米巴罗汀的维持治疗。⁴他米巴罗汀是一种合成维 a 酸，是比 ATRA 更有效的 APL 细胞分化诱导剂，但日本 NHI 未涵盖新诊断的 APL。低危和中危患者的 RFS 在两组之间没有差异，但在基线 WBC 计数 $\geq 10,000/\mu\text{L}$ 的高危患者中，他米巴罗汀组的 RFS 显著延长。尽管这些研究未显示维持治疗在低风险和中等风险患者中的明确获益，但其在基线 WBC 计数较高的患者中更有益。因此，高危患者可考虑使用单药 ATRA、ATRA + 甲氨蝶呤 + 巯基嘌呤或单药他米巴罗汀维持治疗。

目前用作日本以外地区标准治疗的 ATRA + ATO 方案包括7个周期的 ATRA 和4个周期的 ATO 缓解后治疗，无后续维持治疗。⁵

参考文献

1. Asou N 等人一项在巩固治疗后 PML-RAR α 转录阴性的急性早幼粒细胞白血病患者中进行的伴或不伴强化维持化疗的随机研究：日本成人白血病研究组 (JALSG) APL97 研究。血液。2007;110(1) :59-66. (1iiDii)
2. Avvisati G 等人 AIDA 0493 方案用于新诊断的急性早幼粒细胞白血病：非常长期的结果和维持治疗的作用。血液。2011;117(18) :4716–25. (1iiDii)
3. Adès L, et al. 全反式维甲酸联合化疗治疗急性早幼粒细胞白血病的远期疗效：欧洲 APL 组经验。血液。2010;115(9) :1690-6. (1ii-Dii)
4. Takeshita A 等人他米巴罗汀维持治疗改善急性早幼粒细胞白血病的无复发生存率：前瞻性、随机、JALSG-APL204 研究的最终结果。Leukemia.2019;33(2) :358–70. (1iiDii)
5. Lo-Coco F 等人维甲酸和三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病。N Engl J Med.2013;369(2) :111–21. (1iiDi)

CQ 6 复发性 APL 的最佳再诱导治疗方案是什么？

推荐等级：1类

包括 ATO 在内的方案推荐用于 APL 复发后的再诱导

推荐等级：2B类

对于 ATO 难治或不耐受的患者，应考虑使用 GO 或他米巴罗汀治疗方案

解释说明

ATRA 联合化疗可改善 APL 的治疗结局，但仍有约15-20%的患者复发，最常见于完全缓解后3年内。选择复发 APL 再诱导治疗时需要考虑的关键因素是初始治疗方案、治疗期间是否复发和复发前的缓解持续时间。

当 ATRA + 化疗初始治疗后复发时，80–90% 的患者可在 ATO 单药治疗后获得第二次分子学缓解。^{1,2}在 JALSG APL205R 研究中，复发性 APL 经 ATO 诱导治疗后进行自体 HSCT，CR 率为 81%。³在最初接受 ATO 为基础的治疗的 患者中，基于 ATO 的治疗方案甚至产生了较高的第二次缓解率。⁴ATO + ATRA 联合治疗对 ATRA 初始治疗后复发的意义在于

尚不清楚；一项小型随机对照试验表明，ATO单药治疗与ATO + ATRA联合治疗之间的CR率或生存期没有差异。⁵蒽环类药物联合化疗也是ATRA + ATO初始治疗后早期复发的治疗选择。

除ATO外，另一种疗效已得到证实的治疗选择是GO。当16例分子学复发患者接受GO单药治疗时，接受第2次GO给药后可测量残留病灶(MRD)评价的11例患者中有9例达到第2个分子学缓解⁶。然而，在计划接受HSCT的患者中，应避免使用GO或延迟移植，因为GO可能会增加异基因HSCT后肝窦阻塞综合征的风险。合成维a酸他米巴罗汀是复发患者的另一种选择：在一项II期研究中，单药他米巴罗汀在ATRA治疗后58%的复发患者中获得缓解。⁷在ATRA + ATO治疗后复发的14例患者中，单药他米巴罗汀的总体缓解率为64%，细胞遗传学缓解率为43%，分子学缓解率为21%，但缓解并不持久（中位EFS为3.5个月，中位OS为9.5个月）。⁸

在2-5%的复发性APL患者中报告了中枢神经系统(CNS)受累，因此需要关注CNS受累。一项研究

基

欧洲APL组报告5.3%的患者累及CNS

在ATRA加化疗后复发的患者中，诊断时WBC \geq 10,000/ μ L是CNS受累的风险因素。⁹CNS复发通过每周一次至两次鞘内注射甲氨蝶呤、环拉贝特和氢化可的松治疗，直至脑脊液中原始细胞消失，此后定期鞘内注射。

参考文献

1. Shen ZX 等人使用三氧化二砷(As₂O₃)治疗急性早幼粒细胞白血病(APL): II。复发患者的临床疗效和药代动力学。血液。1997;89(9):3354-60. (3iiDiv)
2. Shigeno K 等人三氧化二砷治疗复发性或难治性日本急性早幼粒细胞白血病患者: II期研究和缓解后治疗的更新结局。国际血液学杂志。2005;82(3):224-9. (3iiA)
3. Yanada M 等人三氧化二砷联合自体造血细胞移植治疗复发性急性早幼粒细胞白血病的2期研究。血液。2013;121(16):3095-102. (2Di)
4. Fouzia NA 等人前期砷治疗急性早幼粒细胞白血病复发的管理

于三氧化物的治疗方案。Br JHaematol.2021;192(2):292-9. (3iiA)

5. Raffoux E 等人联合应用三氧化二砷和全反式维甲酸治疗复发性急性早幼粒细胞白血病。J Clin Oncol.2003;21(12):2326-34. (1iiDiv)
6. Lo-Coco F 等人 Gemtuzumab ozogamicin(Mylo-targ)单药治疗分子复发性急性早幼粒细胞白血病。血液。2004;104(7):1995-9. (3iiDiv)
7. Tobita T 等人一种新的合成维a酸 Am80 治疗全反式维甲酸诱导的完全缓解后复发的急性早幼粒细胞白血病。血液。1997;90(3):967-73. (3iiDiv)
8. Sanford D 等人 Tamibarotene 治疗全反式维甲酸和三氧化二砷治疗后复发的急性早幼粒细胞白血病患者。Br JHaema-tol.2015;171(4):471-7. (3iiDiv)
9. de Botton S 等人: 全反式维甲酸和化疗治疗急性早幼粒细胞白血病的髓外复发。Leukemia.2006;20(1):35-41. (3iDii)

CQ 7 对于第二次缓解的APL，推荐使用哪些缓解后治疗？

推荐等级: 2A类

如果在ATO缓解后治疗后未检测到MRD，建议进行自体移植

推荐等级: 2A类

对于适合移植的患者，建议进行同种异体HSCT

检出MRD的患者

解释说明

在APL的第二次CR中，已证实自体或同种异体HSCT可改善生存期，尤其是OS。在ATO可用之前，用ATRA加化疗对复发患者进行再诱导治疗。欧洲APL组的APL91和APL93试验在再诱导治疗后的第二次CR中比较了自体 and 同种异体HSCT，发现自体HSCT的7年OS率优于同种异体HSCT和不移植(59.8%vs. 51.8%, 39.5%)。同种异体HSCT的RFS率最佳(92.3%vs. 79.4%, 38%)，但治疗相关死亡率在自体HSCT中仅为6%，而在同种异体HSCT中为39%。¹此外，欧洲血液和骨髓移植小组的分析($n = 625$)显示，第二次CR患者的5年DFS率在自体HSCT中为51%，在同种异体HSCT中为59%。²即使在ATO治疗后对复发患者进行的研究也成为患者

现有数据已证实 HSCT 在第二次 CR 中的疗效。在一项印度研究中，复发性 APL 患者接受单药 ATO 或 ATRA + ATO 再诱导治疗，再诱导后接受自体 HSCT 的患者的 5 年 EFS 率显著优于未接受 HSCT 的患者 (83.3% vs. 34.5%)。³ 一项 ELN 登记研究比较了 93 例在基于 ATO 的再诱导和缓解后治疗后接受自体或异体 HSCT 的患者与 55 例未接受 HSCT 的患者。HSCT 组的 3 年 OS 率 (80% vs. 59%, $p = 0.03$) 和 3 年 CIR (35% vs. 58%, $p = 0.02$) 更好，自体 HSCT 组 60 例患者与异体 HSCT 组 33 例患者之间的 OS 和 CIR 均无显著差异。⁴

在 JALSG APL205R 研究中，在 ATRA 联合化疗方案治疗后复发的 APL 患者接受 ATO 再诱导和缓解后治疗后，通过定量 RT-PCR 对 MRD 阴性患者进行了自体 HSCT。CR 率为 81%，5 年 EFS 率为 65%，5 年 OS 率为 77%。⁵ 此外，自 ATO 用于复发性 APL 以来，第二次 CR 中自体 HSCT 的结局有所改善。⁶ 对于第二次 CR 中的 APL 患者，推荐的方法是采用 ATO 后缓解治疗，如果患者为 MRD 阴性且适合移植，则联合自体 HSCT。与自体 HSCT 相比，同种异体 HSCT 的治疗相关死亡率更高，因此仅推荐在有限的患者组中基于缓解期 MRD 状态和至复发时间进行治疗。然而，一项日本登记研究显示，自体 HSCT 前的 MRD 状态不是预后因素，因此当同种异体 HSCT 不可行时，自体 HSCT 可能是一种选择。⁷

最近的一些研究对复发性 APL 自体 HSCT 的必要性提出了质疑，因为一些患者单纯以 ATO 为基础的化疗获得了良好的疗效，但这必须在前瞻性研究中得到验证。在英国国家癌症研究所 AML17 试验的长期随访报告中，18 例 AIDA 方案初始治疗后复发伴非 CNS 受累的患者未接受

2. S

ATRA + ATO 治疗后行 HSCT，其中 14 例患者 GO 可维持分子学缓解。⁸ 建议用于治疗 ATO 难治或不耐受的不适合移植患者。⁹

参考文献

1. de Botton S 等。自体 and 同种异体干细胞移植作为初始接受全反式维甲酸治疗的急性早幼粒细胞白血病的挽救治疗：欧洲急性早幼粒细胞白血病组的回顾性分析。J Clin Oncol. 2005;23(1):120-6. (3iiA)

anz MA 等人 ATRA 时代成人急性早幼粒细胞白血病的造血干细胞移植：欧洲血液和骨髓移植协作组的调查骨髓移植。2007;39(8):461-9. (3iiDii)

3. Thirugnanam R 等人使用三氧化二砷诱导并巩固自体干细胞移植或基于三氧化二砷的治疗方案的复发性急性早幼粒细胞白血病患者临床结局比较。Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(11):1479-84. (2Di)
4. Lengfelder E 等人基于三氧化二砷的复发性急性早幼粒细胞白血病治疗：来自欧洲白血病网络的登记研究结果 Leukemia. 2015;29(5):1084-91. (3iiA)
5. Yanada M 等人三氧化二砷联合自体造血细胞移植治疗复发性急性早幼粒细胞白血病的 2 期研究。血液。2013;121(16):3095-102. (2Di)
6. Yanada M 等人自体造血细胞移植治疗第二次完全缓解的急性早幼粒细胞白血病：引入三氧化二砷前后的结局。Leuk 淋巴瘤。2017;58(5):1061-7. (3iiDiv)
7. Yanada M 等人急性早幼粒细胞白血病第二次或随后完全缓解期间的自体造血细胞移植：预后因素分析。骨髓移植。2022;57(1):78-82(3iiiDiv)
8. Russell N 等人减毒三氧化二砷联合 ATRA 治疗新诊断和复发性 APL：AML17 试验的长期随访。血液。2018;132(13):1452-4. (3iiDii/2Dii)
9. Lo-Coco F 等人 Gemtuzumab ozogamicin (Mylo-targ) 单药治疗分子复发性急性早幼粒细胞白血病。血液。2004;104(7):1995-9. (3iiDiv)

CQ 8 老年患者 APL 的最佳治疗方法是什么？

推荐等级：2A 类

尽管与年轻患者一样，在体能状态相对较好的老年患者中以治愈性治疗为目标同样合适，但治疗强度（如蒽环类药物剂量）应低于年轻患者

推荐等级：2A 类

对于因严重合并症或其他原因（日本 NHI 未涵盖）而无法维持治疗强度的老年患者，使用基于 ATO 的治疗方案也是合理的

解释说明

尽管老年 APL 患者的治疗带来了一些挑战，如由于治疗毒性导致的不良事件和治疗强度的维持，ATRA 加化疗的降低强度治疗改善了结局，包括 ATO（未被日本 NHI 涵盖）在内的方案已被证明是有效的。

在西班牙 PETHEMA 小组进行的 LPA96 和 LPA99 试验中，APL 患者接受 ATRA 加伊达比星诱导治疗，随后接受以蒽环类药物为基础的缓解后治疗，未校正年龄。对这两项试验中 ≥60 岁患者的分析显示，老年患者的 CR 率有利，但早期感染死亡率较高。¹与按年龄调整治疗的 LPA2005 试验相比，LPA96/99 的 5 年 DFS 率为 69%，LPA2005 为 87% ($p = 0.04$)，5 年 OS 率为 60%，LPA2005 为 74% ($p = 0.06$)。表明使用风险和年龄调整方案进行 ATRA 联合化疗可改善 60 岁及以上 APL 患者的结局。²标准 AIDA 方案包括 3 个周期，但意大利 GIMEMA 小组和德国白血病研究联盟研究组的研究表明，缓解后治疗中基于年龄的 AIDA 周期数减少可降低治疗相关不良事件的发生率，同时达到可比较的结局。^{3,4}

ATO 很少引起年龄依赖性不良反应，有望对老年 APL 患者有效。北美 C9710 试验表明，在 61–79 岁的老年患者中，添加单药 ATO 缓解后治疗显著改善了生存结局。⁵来自 M.D. 安德森癌症中心研究了 ATO 和 ATRA 联合治疗用于诱导和缓解后治疗，在 60 岁及以上患者中获得了有利结果⁶。一项在 433 例 70 岁及以上新诊断 APL 患者中开展的回顾性国家间协作研究比较了 ATRA + 化疗与 ATRA + ATO (±化疗)，结果显示 ATRA + ATO 在老年 APL 患者中耐受良好

患者 (≥70 岁)，尤其对高风险组有益。⁷总之，基于 ATO 的治疗是老年患者的合理选择，因为其致死性不良事件少于典型化疗，但截至 2023 年 5 月，日本 NHI 未涵盖 ATO 用于新诊断的 APL。

参考文献

1. Sanz MA 等人全反式维甲酸和蒽环类单药化疗治疗老年急性早幼粒细胞白血病。血液。2004;104(12):3490-3. (3iiDii)
2. Martínez-Cuadrón D 等人接受 ATRA 联合以蒽环类药物为基础的新的诊断初治急性早幼粒细胞白血病老年患者的长期结局。Leukemia 2018;32(1):21-9. (3iiDii)
3. Mandelli F 等人治疗新诊断的急性早幼粒细胞白血病的老年患者 (≥60 岁)。意大利多中心 GIMEMA 联合 ATRA 和伊达比星 (AIDA) 方案的结果。Leukemia.2003;17(6):1085-90. (1iiA)
4. Röllig C 等人急性早幼粒细胞白血病患者风险适应巩固治疗的两个周期。SAL-AIDA2000 试验的结果。Ann Hematol.2015;94(4):557-63. (3iiA)
5. Powell BL 等人三氧化二砷可改善急性早幼粒细胞白血病成人患者的无事件生存率和总生存率：北美白血病组间研究 C9710 血液。2010;116(19):3751-7. (1iiDi)
6. Estey E 等人全反式维甲酸联合三氧化二砷替代化疗治疗未经治疗的急性早幼粒细胞白血病。血液。2006;107(9):3469-73. (3iiDiv)
7. Kayser S 等人接受或未接受三氧化二砷一线治疗的老年 (≥70 岁) APL 患者的结局-一项国际协作研究。Leukemia 2020;34(9):2333-41. (3iiA)

姓名 (单位)		利益冲突类别								
		类别 (1)	类别 (2)	类别 (3)	类别 (4)	类别 (5)	类别 (6)	类别 (7)	类别 (8)	类别 (9)
编制委员会成员	计划委员会成员	Hiroyuki Fujita	不适用	N/A	N/A	N/A	不			
		Saiseikai Yokohama Nanbu Hospital	适用	不适用	N/A	N/A	不			

Publisher 的说明 Springer Nature 杂志在已发表的地图和机构隶属关系中的管辖权声明方面保持中立。

本文的原稿版本仅受此类发表协议条款和适用法律的管辖。

Springer Nature 或其许可方（例如，学会或其他合作伙伴）根据与作者或其他权利人的出版协议对本文拥有专有权利；作者对接受的