

干扰素 α -1b、白细胞介素2联合沙利度胺方案干预治疗微小残留病阳性急性髓系白血病的疗效分析

米瑞华¹ 陈琳¹ 魏旭东¹ 尹青松¹ 王敏芳² 梁利杰¹ 袁芳芳¹ 李梦娟¹
冀烜静² 宋永平¹

¹郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院 450008; ²平顶山市第一人民医院 467000

通信作者:魏旭东, Email: weixudong63@126.com

【摘要】 目的 探讨干扰素 α -1b、白细胞介素2联合沙利度胺(“干白沙”方案)对急性髓系白血病(AML)患者微小残留病(MRD)的影响。方法 对2016年7月至2018年6月收治的18例(17例来自郑州大学附属肿瘤医院,1例来自平顶山市第一人民医院)处于血液学完全缓解但MRD阳性的AML患者应用不同剂量的“干白沙”方案,监测其MRD水平变化。结果 18例患者接受常规剂量“干白沙”方案1~2个月,7例患者MRD转阴,3例患者MRD水平明显下降,3例MRD水平升高,5例复发。MRD水平升高的3例患者接受加量的“干白沙”方案,2例MRD转阴,1例MRD水平下降。“干白沙”方案干预治疗MRD阳性AML总有效率为72.2%。根据治疗前MRD水平分组,MRD \geq 1.0%的患者有效率为57.1%(4/7),MRD<1.0%的患者有效率为81.8%(9/11)。结论 “干白沙”方案可使血液学完全缓解但MRD阳性的AML患者MRD转阴或下降,增加方案药物剂量后疗效增加,疗效与治疗前MRD水平可能呈负相关。

【关键词】 白血病,髓样; 干扰素; 白细胞介素2; 沙利度胺; 微小残留病

基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(201701027)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.004

Therapeutic effect of combined use of interferon alpha-1b, interleukin-2 and thalidomide on reversing minimal residual disease in acute myeloid leukemia

Mi Ruihua¹, Chen Lin¹, Wei Xudong¹, Yin Qingsong¹, Wang Minfang², Liang Lijie¹, Yuan Fangfang¹, Li Mengjuan¹, Ji Xuanjing², Song Yongping¹

¹ The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University/Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China; ² Pingdingshan First People's Hospital, Pingdingshan 467000, China

Corresponding author: Wei Xudong, Email: weixudong63@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of combination regimen of interferon alpha-1b, interleukin-2 and thalidomide (ITI regimen) on minimal residual disease (MRD) in patients with acute myeloid leukemia (AML) who were in hematologic remission but MRD-positive. **Methods** Eighteen patients (17 from Tumor Hospital of Zhengzhou University and 1 from the First People's Hospital of Pingdingshan City) with AML admitted from July 2016 to June 2018, who were in hematologic remission but MRD-positive were treated with different doses of ITI regimen, and the MRD levels were monitored. **Results** Among 18 patients who received a conventional dose of ITI regimen for 1 to 2 months, 7 patients had undetectable MRD, 3 had significant decrease in MRD levels, 3 had elevated MRD level and had hematologic recurrence. Three patients with elevated MRD level received a higher dose of ITI regimen, 2 of them turned to MRD negative and the other 1 patient had decreased MRD level. The total response rate was 72.2%, and the response rate in patients with MRD > 1.0% was 57.1% (4/7), and that of patients with MRD < 1.0% was 81.8% (9/11), respectively. **Conclusion** The ITI regimen can reduce the MRD level of patient with AML who are in hematologic remission but MRD-positive. The therapeutic effect could be improved by a higher dose administration of ITI regimen, and therapeutic effect may be negatively correlated with MRD level before treatment.

【Key words】 Leukemia, myeloid; Interferon; Interleukin-2; Thalidomide; Minimal residual disease

Fund program: Henan Provincial Medical Science and Technology Research Project (201701027)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.004

目前急性髓系白血病(AML)主要根据细胞遗传学及分子生物学两方面进行预后分层^[1],但随着检测手段的提高,微小残留病(minimal residual disease, MRD)亦成为 AML 的独立预后因素^[2]。MRD 水平越低,患者可能更具有长期生存优势。但 AML 为一组异质性疾病,部分患者无法达到 MRD 阴性,或在治疗过程中,达到阴性后 MRD 再次转为阳性,提示预后不良,造血干细胞移植可能是这部分患者最佳的治疗手段,但对于无法进行移植的患者,如何进行后续干预治疗尚未达成共识。我们应用干扰素 α -1b (IFN- α -1b)、白细胞介素(IL)2 联合沙利度胺(Tha) (“干白沙”方案)治疗 18 例 MRD 阳性的 AML 患者,现将结果报告如下。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入 2016 年 7 月至 2018 年 6 月收治的 18 例 MRD 阳性 AML 患者,17 例来自于郑州大学附属肿瘤医院,1 例来自于平顶山市第一人民医院。所有患者均签署知情同意书。所有患者均经血常规、骨髓细胞形态学、流式免疫分型、细胞遗

传学、分子生物学检查确诊。其中男 10 例,女 8 例。根据中国成人 AML 诊疗指南^[3]进行预后分层,低危组 7 例,中危组 8 例,高危组 3 例。伴有 FLT3-ITD 突变患者前期诱导、巩固治疗过程中均联合索拉菲尼口服治疗。18 例患者中 16 例经 1 或 2 个疗程化疗达形态学完全缓解(CR),其中 MRD 持续阳性 4 例,巩固治疗结束后 MRD 由阴性转为阳性 5 例,巩固治疗过程中 MRD 无法稳定阴性 7 例。另 1 例经 3 个疗程治疗后首次 CR,1 例第 2 次达 CR,均为 MRD 阳性。18 例患者详细临床资料见表 1、2。

2. 治疗方案:常规剂量“干白沙”方案:IFN- α -1b (深圳科兴生物工程有限公司产品)60 μ g 隔日 1 次,皮下注射;IL-2(北京四环生物制药有限公司产品)100 万 U 隔日 1 次,皮下注射;Tha (常州制药有限公司产品)200 mg 每晚睡前口服;如果患者 PLT > 50 \times 10⁹/L,予以口服复方丹参片(广东白云山和记黄埔中药有限公司产品)3 片,每日 3 次,预防深静脉血栓。IFN- α -1b 前 1 h 口服布洛芬颗粒预防发热。

如果患者常规剂量“干白沙”方案无效或者应用过程中出现 MRD 转阳或检测水平升高给予加量

表 1 18 例接受干扰素 α -1b、白细胞介素 2 联合沙利度胺方案干预治疗急性髓系白血病患者初诊临床资料

例号	性别	年龄(岁)	FAB 分型	染色体核型	基因突变	WBC ($\times 10^9/L$)	预后分层
1	女	53	M _{2b}	46,XX,t(8;21)[7]/46,XX[3]	阴性	1.30	低危
2	男	33	M _{2b}	46,XX,t(8;21)[6]/46,XX[10]	c-KIT	25.32	中危
3	男	45	M _{4Eo}	46,XY,inv(16)(p13;q22)[17]/46,XY[3]	IZKF1、ERG、MLL-PTD	18.30	低危
4	男	28	M _{2b}	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[10]	阴性	1.54	低危
5	男	54	M _{2a}	46,XY[10]	阴性	3.05	中危
6	女	45	M _{2a}	46,XX[20]	阴性	18.20	中危
7	男	59	M _{2a}	46,XX[20]	FLT3-ITD、IDH1、NPM1	66.00	中危
8	男	28	M _{2a}	46,XY[18]	阴性	1.75	中危
9	男	37	M _{2b}	46,XY[20]	IKZF1	9.67	低危
10	女	56	M ₁	46,XX[20]	FLT3-ITD	215.00	高危
11	女	27	M ₅	46,XX[20]	K-RAS、RUNX1	16.47	高危
12	女	58	M _{2b}	46,XX,t(8;21)[8]/46,XX[5]	阴性	3.08	低危
13	男	31	M _{4Eo}	46,XY,inv(16)(p13;q22)[10]	阴性	46.80	低危
14	女	64	M _{2a}	46,XX[20]	DNMT3A	1.90	中危
15	女	52	M _{2a}	46,XX[20]	TET2	1.79	中危
16	男	25	M ₅	46,XY[20]	ASXL1	6.80	高危
17	女	19	M ₅	46,XX[20]	阴性	9.88	中危
18	男	58	M _{2a}	未见分裂象	NPM1 伴纤维化	9.79	低危

应用,即IFN- α -1b 60 μ g 每日1次皮下注射,IL-2 100万U 每日1次皮下应用,Tha及复方丹参片应用与常规剂量相同。

3. 疗效监测:患者开始“干白沙”方案治疗后,每月复查骨髓涂片进行原始细胞计数检测,同时留取骨髓液2 ml经EDTA抗凝(通过PCR方法检测)

或肝素抗凝(通过流式细胞术检测)以进行MRD检测。以骨髓涂片中白血病细胞 <0.05 定义为形态学CR。MRD检测目前缺乏统一标准,本研究定义MRD $<0.01\%$ 为阴性。MRD连续2次达阴性后可逐渐延长骨髓检测的间隔时间(2~3个月复查1次)。

表2 18例接受干扰素 α -1b、白细胞介素2联合沙利度胺方案干预治疗急性髓系白血病患者治疗经过及MRD水平

例号	前期治疗	MRD阳性性质	治疗前		常规剂量应用时间(月)	治疗后	
			MRD水平	治疗前骨髓形态		MRD水平	后续处理
1	CAG、MA、DA、AA、MA、CAG、AA、HA、MA、DA、HE、CAG	持续未转阴	0.02%	明显活跃,原始粒细胞0.020,未见异常中幼粒细胞	2	阴性	继续常规剂量应用
2	IA、HD-Ara-C、DCAG、DCHAG、HD-Ara-C、MA	化疗过程中反复	0.09%	活跃,未见异常中幼粒细胞	1	阴性	继续常规剂量应用
3	HAA、HD-Ara-C、HD-Ara-C、DCAG、DCAG、HD-Ara-C	化疗过程中反复	0.10%	活跃,未见幼稚细胞	1	阴性	继续常规剂量应用
4	IA、HD-Ara-C、HD-Ara-C、DCAG、DCHAG	持续未转阴	0.13%	活跃,未见异常中幼粒细胞	1	阴性	继续常规剂量应用
5	DCAG、ID-Ara-C、ID-Ara-C、DCAG、DCHG、AA	末次化疗6个月转阳	0.49%	活跃,原始粒细胞0.002	1	阴性	继续常规剂量应用
6	DA、HD-Ara-C、HD-Ara-C、DCAG、HD-Ara-C、HA	化疗过程中反复	0.56%	活跃,原始粒细胞0.005	1	阴性	继续常规剂量应用
7	IA、HA、HD-Ara-C、DCAG	复发后血液学缓解、MRD阳性	0.58%	活跃,原始粒细胞0.005	1	阴性	继续常规剂量应用
8	DA、DA、HD-Ara-C、HA、HA、HD-Ara-C、HA、HD-Ara-C、HD-Ara-C	末次化疗后3个月转阳	0.06%	活跃,原始粒细胞0.002	2	0.15%	加量应用7个月后MRD转阴
9	IA、HD-Ara-C、CAG、CHAG、MA、CHAG、DCHAG、DCHAG、HD-Ara-C	化疗过程中反复	0.01%	活跃,未见异常中幼粒细胞	2	0.06%	加量应用1个月MRD0.0061%
10	IA、HA、DCAG、DCAG	持续未转阴	0.06%	略低,未见原幼粒细胞	2	形态学复发	其他方案治疗
11	IA、DCAG、DCHAG、DCHAG、HD-Ara-C、HD-Ara-C	持续未转阴	0.17%	活跃,原幼单核细胞0.024	1	形态学复发	放弃治疗
12	IA、ID-Ara-C、ID-Ara-C、ID-Ara-C、IA、CHG	化疗过程中反复	1.09%	活跃,未见异常中幼粒细胞	1	1.42%	加量应用3个月后MRD转阴
13	DHA、DHA、HD-Ara-C、EA、MA、DA	化疗过程中反复	1.20%	活跃,未见幼稚细胞	2	0.13%	继续常规剂量应用
14	DCAG、ID-Ara-C、ID-Ara-C、ID-Ara-C、CHG、DA	末次化疗1个月后转阳	2.09%	活跃,原始粒细胞0.050	1	1.18%	继续常规剂量应用
15	DCAG、MAC、DCCHAG	3个疗程后缓解,MRD未转阴	4.92%	增生略减低,原始粒细胞0.045	2	1.00%	继续常规剂量应用
16	IA、HD-Ara-C、HD-Ara-C、HD-Ara-C、AA、HA	末次化疗后3个月转阳	2.50%	活跃,原始粒细胞0.035	1	形态学复发	放弃治疗
17	IA、HD-Ara-C、HD-Ara-C、HD-Ara-C	末次化疗后1个月转阳	2.68%	明显活跃,未见原幼单核细胞	1	形态学复发	挽救化疗无效
18	IA、DCAG、DCHAG、HD-Ara-C、HD-Ara-C、HD-Ara-C、HA、DCAG	化疗过程中反复	3.00%	活跃,原始粒细胞0.050	1	形态学复发	放弃治疗

注:MRD:微小残留病;CAG:阿柔比星(Acla)+阿糖胞苷(Ara-C)+G-CSF;MA:米托蒽醌(MITO)+Ara-C;DA:柔红霉素(DNR)+Ara-C;AA:Acla+Ara-C;HA:高三尖杉酯碱(HHT)+Ara-C;HE:HHT+依托泊苷(Vp16);IA:伊达比星(IDA)+Ara-C;DHA:HHT+DNR+Ara-C;EA:Vp16+Ara-C;MAC:MA+环磷酰胺(CTX);DCAG:地西他滨(DEC)+CAG;DCHAG:DCAG+HHT;HAA:HA+Acla;CHG:HHT+Ara-C+G-CSF;HD-Ara-C:大剂量Ara-C;ID-Ara-C:中剂量Ara-C;DCHG:DEC+CHG;DCCHAG:DCHAG+西达本胺

4. MRD检测方法:具有特定融合基因(例1、2、3、4、9、12、13)如AML1-ETO、CBF β -MYH11以实时定量聚合酶链反应进行MRD检测。按常规方法分离骨髓单个核细胞,应用OMEGA Micro Elute总RNA提取试剂提取总RNA,严格按照说明书操作,并采用分光光度法测定RNA纯度及浓度,取吸光度(A)₂₆₀/A₂₈₀≥1.8为合格样品。利用逆转录试剂盒将获得的RNA进行逆转录获得模板DNA链,以cDNA为模板,利用PCR试剂盒完成PCR。AML1-ETO及CBF β -MYH11试剂盒均为上海源奇生物医药科技有限公司产品。并严格按照说明书在ABI 7500PCR系统中进行基因转录水平检测。并以ABL基因为内参基因,根据以下公式计算目标基因水平:目标基因水平(%)=(目标基因拷贝数/ABL基因拷贝数)×100%。目标基因水平阈值为0.01%。低于该阈值为阴性。

对于无上述融合基因的患者采用10色流式细胞术进行MRD检测。采集患者骨髓3 ml,肝素抗凝,于2 h内上流式细胞仪检测,流式细胞仪为美国贝克曼库尔特公司Navios型,分2管采集免疫表型数据。获取的细胞数为>500 000个。粒系白血病抗体标志如下:a管:CD34-A700/CD117-APC/CD13-PE/CD38-A750/CD15-FITC/CD33-PC5.5/HLA-DR-Blu/CD45-ko;b管:CD34-A700/CD117-APC/CD7-PE/CD56-ECD/CD64-FITC/CD19-CY5.5/CD45-ko。单核系白血病抗体标志如下:a管:CD34-A700/CD117-APC/CD13-PE/CD114-A750/CD64-FITC/CD33-CY5.5/HLA-DR-Blu/CD45-ko;b管:CD34-A700/CD117-APC/CD7-PE/CD56-ECD/CD15-FITC/CD19-CY5.5/CD45-ko。以白血病细胞占骨髓有核细胞总数的比例作为MRD值,以MRD≥0.01%为阳性,MRD<0.01%为阴性。

结 果

患者治疗结果详见表2。18例患者中9例MRD转阴,4例MRD明显下降,5例治疗无效。总有效率为72.2%。

1. 常规剂量“干白沙”方案的疗效:18例患者应用常规剂量“干白沙”方案,7例患者应用1~2个月达到MRD转阴,该7例患者治疗前中位MRD水平为0.13%(0.02%~0.58%),骨髓细胞形态学检测均未发现白血病细胞;3例患者MRD水平明显下降,该3例患者治疗前MRD水平分别为1.20%、

2.09%和4.92%,其中1例骨髓细胞形态学检测未见白血病细胞,2例骨髓白血病细胞比例分别为0.045和0.050,治疗后MRD水平分别为0.13%、1.18%和1.00%;3例患者MRD水平升高;5例患者常规剂量“干白沙”方案治疗失败出现血液学复发,该5例患者治疗前中位MRD水平为2.50%(0.06%~3.00%),2例骨髓形态学检测未见白血病细胞,3例白血病细胞比例分别为0.024、0.035和0.049。常规剂量“干白沙”方案的有效率为55.6%。

2. 加量“干白沙”方案的疗效:3例常规剂量治疗后MRD水平升高的患者接受加量的“干白沙”方案,其中2例(例8、12)分别于加量3和7个月后MRD转阴,1例(例9)应用1个月MRD水平下降1个对数级。例8 MRD阴性维持17个月自行停药,停药后半年复查再次出现MRD转阳,目前加量应用中。

3. 治疗前MRD水平对“干白沙”方案疗效的影响:共有7例患者治疗前MRD水平≥1.0%,其中3例应用常规剂量“干白沙”方案1~2个月MRD水平下降,1例加量应用后转阴,3例治疗失败,有效率为57.1%。11例患者MRD水平<1.0%,其中7例应用常规剂量“干白沙”方案转阴,1例加量应用后转阴,1例加量后MRD水平下降,2例治疗失败,有效率为81.8%。

4. 方案疗效与FAB分型、危险度分层的关系:FAB分型中,AML-M₃ 3例,“干白沙”方案均治疗失败,出现血液学复发;AML-M₁ 1例,治疗失败;AML-M_{2a} 7例,3例经常规剂量“干白沙”方案治疗后转阴,2例MRD水平下降,1例加量应用后转阴,1例治疗失败。CBF-AML 7例,4例经常规剂量治疗后转阴,2例MRD水平下降,1例加量应用后转阴。

不同预后分层中,低危组7例,3例经常规剂量“干白沙”方案治疗后转阴,2例MRD水平下降,1例加量应用后转阴,1例治疗失败,总有效率为85.7%;中危组8例,4例经常规剂量“干白沙”方案治疗后转阴,2例MRD水平下降,1例治疗失败,总有效率为87.5%;高危组3例,均治疗失败。

讨 论

AML是一种起源于造血干细胞的血液系统肿瘤。目前AML的主要治疗手段仍是化疗,对于预后危险度分层为中/高危的患者推荐进行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)^[3]。AML患者经过诱

导治疗达到血液学缓解后,超过一半的患者将会复发^[4-5]。传统意义上的复发指骨髓或外周血中原始细胞比例 ≥ 0.05 ,但细胞形态学检查存在受检细胞数量相对较少(200~500个),以及受骨髓穿刺及涂片质量影响较大等不足,并且检测结果与阅片医师的经验有关^[6]。而MRD可较早预测复发风险^[7]。治疗后MRD阳性提示高复发风险,与较短的无复发生存和总生存相关^[2,8-10]。

检测MRD更直接的目的是对治疗的指导性干预,以期为患者提供更好的生存。Söckel等^[11]报道10例出现分子学复发的AML患者,中位应用5个周期阿扎胞苷进行干预,随访10个月,7例患者出现MRD下降,并维持在CR状态。一项随机对照研究显示奥吉妥(GO)单抗可显著降低AML-t(8;21)患者的MRD水平^[12]。根据MRD水平对伴t(8;21)的AML患者重新进行危险分层,高危患者推荐进行allo-HSCT,低危患者推荐进行常规化疗或者自体造血干细胞移植,研究显示MRD指导下的分层治疗可提高该类患者的无病生存和总生存^[13]。目前国内文献尚无IFN- α -1b、IL-2、Tha联合应用进行MRD干预治疗的报道。

我们前期将“干白沙”方案应用于复发难治性AML取得一定疗效^[14-15]。然而一部分AML患者治疗过程中能够达到血液学缓解,但MRD检测始终无法稳定在阴性状态,具有较高的复发率。因为经济或者身体状态,有些患者无法进行allo-HSCT。我们将“干白沙”方案用于该类AML患者,并进行MRD水平监测,目前18例患者中,10例常规剂量应用后能够达到MRD水平下降甚至转阴。另外3例患者常规剂量应用疗效不理想,出现MRD水平升高,给予加量的“干白沙”方案后,出现MRD水平下降或转阴。提示“干白沙”方案可能具有一定的量效关系,在常规剂量应用不理想的患者中通过增加剂量可达到MRD转阴的治疗目的。MRD水平的高低提示肿瘤负荷大小不同,对于MRD $\geq 1.0\%$ 的患者仅有57.1%的患者治疗有效,但对于MRD水平 $\leq 1.0\%$,治疗有效率达到81.8%。提示“干白沙”方案对于MRD水平较低的患者疗效可能更佳,而对于MRD水平较高的患者需要更强的干预方案。3例FAB分型为M₅的患者均治疗无效,3例高危组的患者亦均治疗失败,而其他FAB亚型或中低危组的患者均可见一定疗效,是否提示M₅患者或高危的患者对“干白沙”方案不敏感,尚需要更大样本的数

据统计。

综上,IFN- α -1b、IL-2、Tha联合应用可以降低血液学缓解但MRD阳性AML患者的MRD水平,达到MRD转阴或下降,并且呈现一定的量效关系,但患者不同疾病性质与该方案疗效的关系尚需更大样本的观察。

参考文献

- [1] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [2] Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial [J]. *Blood*, 2012, 120(14):2826-2835. DOI: 10.1182/blood-2012-06-435669.
- [3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [4] Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(9):1969-1978. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.027.
- [5] Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10):1766-1771. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1066.
- [6] DeAngelo DJ, Stein EM, Ravandi F. Evolving therapies in acute myeloid leukemia: progress at last? [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2016, 35:e302-312. DOI: 10.1200/EDBK_161258.
- [7] Hourigan CS, Karp JE. Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(8):460-471. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.100.
- [8] Ossenkoppele G, Schuurhuis GJ. MRD in AML: time for redefinition of CR? [J]. *Blood*, 2013, 121(12):2166-2168. DOI: 10.1182/blood-2013-01-480590.
- [9] Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(12):2213-2223. DOI: 10.1182/blood-2012-10-462879.
- [10] Chen X, Xie H, Wood BL, et al. Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(11):1258-1264. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3518.
- [11] Söckel K, Wernke M, Radke J, et al. Minimal residual disease-directed preemptive treatment with azacitidine in patients with

- NPM1- mutant acute myeloid leukemia and molecular relapse [J]. Haematologica, 2011, 96 (10):1568- 1570. DOI: 10.3324/haematol.2011.044388.
- [12] Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (4):369- 377. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4310.
- [13] Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial[J]. Blood, 2013, 121(20):4056-4062. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468348.
- [14] 艾昊, 张龔莉, 魏旭东, 等. 沙利度胺联合干扰素、IL-2 治疗复发难治急性髓系白血病二例并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35 (10): 954- 956. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2014.10.019.
- [15] 魏旭东, 艾昊, 米瑞华, 等. 沙利度胺联合干扰素、白细胞介素-2 治疗复发难治性急性髓系白血病[J]. 中华内科杂志, 2016, 55 (11): 875- 877. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578- 1426.2016. 11.013.

(收稿日期:2018-07-28)

(本文编辑:王叶青)

· 消息 ·

中华医学会第十三次全国实验诊断血液学学术会议征文、参会通知

由中华医学会、中华医学会血液学分会主办,上海交通大学医学院附属瑞金医院承办的中华医学会第十三次全国实验诊断血液学学术会议将于2019年10月18日-20日在上海市举行。

会议将盛邀国内外著名学者就血液病诊断和治疗领域的相关进展做专题演讲,并以专题学术报告、大会发言、分组发言、病例讨论、专家点评、壁报等形式进行学术交流。本次会议将会进一步加强全国血液学同行之间的学术交流、提高我国血液学实验诊断水平、更新实验诊断血液学理念。欢迎广大从事血液学同仁积极投稿参加学术交流并出席会议。现将会议征文、参会通知如下:

征文范围及要求:血液病实验诊断领域的临床或基础研究,凡未在全国性公开刊物上发表的论文均可投稿。

征文要求:500字左右摘要1份,中英文均可,按标题、姓名、作者单位、联系方式(通信地址、电话、电子邮箱)、目的、方法、结果、结论撰写。中英文均可。

投稿方式:敬请登陆大会网站<http://www.cmacsh.org>进行网上论文投稿。

征文截稿时间:2019年6月18日。

注册费:9月30日之前交费的正式代表800元/人;10月1日之后及现场交费的代表1000元/人;学生、护士500元/人(现场报到时需出示学生证/护士证以享受优惠)。

注册方式:请于会前在大会官网www.cmacsh.org进行注册并缴费,现场注册不保证有全套资料。个人信息请填写完整,信息不完整将无法获得学分。

住宿:请登录大会官网www.cmacsh.org进行住宿预订。

大会秘书处:中华医学会学术会务部,联系电话:18612976547,Email:cmacsh@126.com

欢迎踊跃投稿、参会

中华医学会血液学分会 中华医学会学术会务部