

地西他滨联合微移植巩固治疗首次完全缓解老年急性髓系白血病的疗效与安全性分析

李渭阳 冯宇锋 马骁 仇惠英 傅琤琤 唐晓文 韩悦 吴德沛 孙爱宁

【摘要】 目的 探索老年急性髓系白血病(AML)第1次完全缓解(CR₁)后采用地西他滨联合微移植巩固治疗的疗效与安全性。方法 回顾性分析2012年11月至2015年9月诊治的37例CR₁老年(≥60岁)AML患者病例资料,比较分析地西他滨联合微移植(微移植组,19例)与地西他滨联合预激方案巩固治疗(化疗组,18例)的疗效和不良反应。结果 两组患者起病时的年龄、WBC水平、疾病状态差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。两种巩固治疗方案的耐受性均良好,微移植组与化疗组的CTC 3~4级非血液学不良反应发生率差异无统计学意义[36.8%(7/19)对27.8%(5/18), $\chi^2=0.347$, $P=0.728$]。微移植组与化疗组中性粒细胞恢复的中位时间分别为12和13 d($z=1.599$, $P=0.110$),血小板恢复的中位时间分别为14和12 d($z=-1.314$, $P=0.189$)。微移植组患者均未发生移植物抗宿主病。微移植组与化疗组的2年无白血病生存率分别为50.7%和24.3%($P=0.047$),2年总生存率分别为54.9%和30.0%($P=0.071$)。结论 对于老年AML患者,地西他滨联合微移植可能是一种安全有效的巩固方案。

【关键词】 地西他滨; 微移植; 老年人; 白血病,髓样,急性

基金项目:国家自然科学基金(81570138);国家临床重点专科建设项目;江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省科技厅生命健康专项(BL2012005)

Comparison of the efficacy of decitabine combined with micro-transplantation or priming regimen as consolidation treatment for older patients with acute myeloid leukemia Li Weiyang, Feng Yufeng, Ma Xiao, Qiu Huiying, Fu Chengcheng, Tang Xiaowen, Han Yue, Wu Depei, Sun Aining. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Suzhou 215006, China
Corresponding author: Sun Aining, Email: ainingsun123@sina.com

【Abstract】 Objective To probe the feasibility of decitabine (DAC) combined with micro-transplantation as consolidation treatment for older patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Between November 2012 and September 2015, 37 consecutive patients with AML ≥ 60 years of age were analyzed. Of them, 19 patients received consolidation therapy with DAC followed by micro-transplantation (microtransplant group). Another 18 ones (chemo group) were treated with DAC plus priming regimen as consolidation chemotherapy in the same period. **Results** There were no significant differences in terms of age, WBC count, and disease status of onset between the microtransplant and chemo groups ($P>0.05$). The two regimens were well tolerated. There was no difference of CTC grade 3-4 nonhematologic toxicities between the microtransplant and chemo groups (36.8% vs 27.8%, $\chi^2=0.347$, $P=0.728$). The median recovery durations for neutrophil and platelet in the microtransplant group were similar to those in the chemo group (12 vs 13 days, $z=1.599$, $P=0.110$; 14 vs 12 days, $z=-1.314$, $P=0.189$, respectively). No graft-versus-host disease was observed in the microtransplant group. The 2-year leukemia-free survival and overall survival were better in microtransplant group (50.7% and 54.9%, respectively) than in chemo group (24.3% and 30.0%, respectively) ($P=0.047$ and $P=0.071$, respectively).

Conclusion DAC combined with micro-transplantation as a consolidation regimen may be a safe and promising option for older patients with AML.

【Key words】 Decitabine; Micro-transplantation; Aged; Leukemia, myeloid, acute

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570138); National Clinical Key Subject Project; Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102); Jiangsu Province Science and Technology Department of Life and Health Project (BL2012005)

老年急性髓系白血病(AML)患者因常伴有不良染色体核型及其他共存基础疾病,往往预后不良^[1-2]。尽管50%~60%的老年AML患者通过诱导治疗能够获得缓解,但他们相对于年轻患者具有更高的复发率,缓解时间较短,2年总生存(OS)率为15%~25%^[2-4]。然而,对于缓解期的老年AML患者,并没有公认的、统一的巩固维持治疗方案。国内常应用小剂量的化疗方案(如CAG、IAG、HAG等预激方案),其不良反应较小,但并不能明显改善患者OS。减低剂量预处理的异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是一种可能治愈AML的选择,其具有移植抗白血病(GVL)作用^[5-6],但由于移植抗宿主病(GVHD)与严重感染等引起的非复发死亡率高而应用受到限制。为探究老年AML更佳的缓解后巩固治疗方式,我们回顾性分析了37例第1次完全缓解(CR₁)后采用地西他滨联合微移植或预激方案巩固治疗的老年AML患者临床资料,现将结果报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:为2012年11月至2015年9月在我院诊治的37例老年AML患者。所有患者的诊断均符合文献^[7]标准。入组患者满足两项标准:①1个或2个疗程诱导化疗达到CR₁;②体能状态ECOG评分≤2分。其中,19例患者接受地西他滨联合微移植的巩固治疗(微移植组),另外18例患者接受地西他滨联合预激方案的巩固治疗(化疗组)。微移植组19例患者均接受了HLA不相合亲缘供者的外周造血干细胞(PBSC),供者为女儿6名、儿子12名、妹妹1名,供者的中位年龄为34(28~51)岁。所有患者均签署了知情同意书。

2. 治疗方案:所有患者均接受了IAG预激方案的诱导化疗,具体为:去甲氧柔红霉素5 mg/d,第1~6天,静脉滴注;阿糖胞苷10 mg/m²,每12 h 1次,第1~14天,皮下注射;G-CSF 200 μg/m²,每日1次,第0天开始,皮下注射,WBC≥20×10⁹/L时暂停。

微移植组19例患者接受了3个疗程的地西他滨+中剂量阿糖胞苷桥接HLA不相合亲缘PBSC输注的巩固治疗,具体为:地西他滨20 mg/m²,每日1次,第1~3天,静脉滴注;阿糖胞苷0.5~1.0 g/m²,

每12 h 1次,第4~6天,静脉滴注;第8天静脉输注HLA不相合亲缘PBSC。每个疗程间隔时间为2~2.5个月,19例患者均未采取任何GVHD预防治疗。化疗组18例患者接受了3个疗程的地西他滨联合预激方案的巩固治疗,具体为:地西他滨20 mg/m²,每日1次,第1~3天,静脉滴注;去甲氧柔红霉素5 mg/d,第4~7天,静脉滴注;阿糖胞苷10 mg/m²,每12 h 1次,第4~17天,皮下注射;G-CSF 200 μg/m²,每日1次,第3天开始,皮下注射,WBC≥20×10⁹/L时暂停。

当患者ANC<0.5×10⁹/L时,给予G-CSF 300 μg/d皮下注射。当患者HGB<70 g/L时,给予悬浮红细胞输注;当PLT<20×10⁹/L时,予输注血小板。

3. PBSC输注程序:采用G-CSF(10 μg·kg⁻¹·d⁻¹,连续5 d,皮下注射)动员供者PBSC。通过COBE SPECTRA装置分离采集供者外周血单个核细胞,并将其分成三等份。第一等份在首个巩固疗程中输注,剩余的两等份在液氮中冻存。在第2与第3个巩固疗程中,冷冻细胞进行解冻并输注给患者。每个疗程输注的单个核细胞和CD34⁺细胞的中位数分别为2.32×10⁸/kg[(0.86~6.51)×10⁸/kg]和1.53×10⁶/kg[(0.32~2.91)×10⁶/kg]。

4. 微小残留病(MRD)、WT1基因定量、供者细胞嵌合率检测:MRD采用多参数流式细胞术进行检测,WT1基因表达水平采用实时定量PCR方法进行检测。采用Applied Biosystems 3500xL Dx遗传分析仪对短串联重复序列(STR)的荧光PCR产物(STR-PCR)进行半定量分析,计算得出供者嵌合率。

5. 疗效标准与评估:为了评估疗效,在每个巩固疗程的治疗前和所有治疗完成后的每半年进行骨髓穿刺检查。CR定义为ANC≥1.0×10⁹/L,PLT≥100×10⁹/L,骨髓原始细胞≤0.05,无髓外白血病证据。复发定义为骨髓出现>0.05的白血病细胞或存在髓外白血病的证据。

6. 随访:采用电话联系和查阅门诊、住院病历等方式随访,随访截至2016年10月15日。无白血病生存(LFS)时间指从CR₁到复发或死亡的时间。OS时间指从诊断到死亡或末次随访的时间。

7. 统计学处理:统计分析均采用SPSS 19.0软

件完成。对于两组患者临床特征的差异性分析,分类变量采用Fisher精确检验,连续变量采用Mann-Whitney *U*检验。Kaplan-Meier法用于分析LFS与OS,并采用Log-rank检验比较组间差异。*P*值采用双侧分析,*P* < 0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者临床特征:所有37例患者的中位年龄为63(60~74)岁。两组患者的年龄、WBC和疾病状态的差异均无统计学意义(*P*值均 > 0.05)。微移植组高危染色体核型^[8]的比例为10.5%(2/19),化疗组为16.7%(3/18)($\chi^2 = 0.298, P = 0.660$)。仅有33例患者具有诊断时的相关基因突变数据。患者的基本特征详见表1。

2. 安全性:两种巩固治疗方案的患者耐受性均

表1 两组老年急性髓系白血病患者基本临床特征

特征	微移植组 (19例)	化疗组 (18例)	<i>z</i> 值/ χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	63(60~74)	64(60~68)	0.245	0.807
60~69岁(例)	17	18		
≥70岁(例)	2	0		
性别(例)			3.278	0.099
男	14	8		
女	5	10		
WBC(例)			1.899	0.340
<50×10 ⁹ /L	15	17		
≥50×10 ⁹ /L	4	1		
疾病状态(例)			1.004	0.604
有MDS病史	3	1		
无MDS病史	16	17		
细胞遗传学分组 ^a (例)			0.298	0.660
高危	2	3		
中危	17	15		
分子学突变(例)	11/16 ^b	9/17 ^b	0.863	0.481
FLT3-ITD	4	0		
FLT3-TKD	2	1		
NPM1	4	3		
DNMT3A	4	4		
CEBPA	3	5		
诱导化疗反应(例)			0.672	0.660
1个疗程获CR ₁	15	16		
2个疗程获CR ₁	4	2		

注:MDS:骨髓增生异常综合征;CR₁:第1次完全缓解;^a高危染色体核型包括复杂染色体核型(≥3种的染色体异常)、单体核型、-5,5q-, -7,7q-, inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22)或除t(9;11)外的t(v;11q23);中危染色体核型包括正常染色体、t(9;11)或未列入高危与低危组的染色体核型。^b基因突变阳性患者的例数/基因检测患者的例数

良好。微移植组与化疗组的CTC 3~4级非血液学不良反应发生率差异无统计学意义[36.8%(7/19)对27.8%(5/18), $\chi^2 = 0.347, P = 0.728$],主要包括恶心呕吐、肝肾功能损害等。共有8例患者发生了明确的感染,包括肺部感染5例,败血症2例,肛周感染1例。微移植组的明确感染发生率为26.3%(5/19),化疗组为16.7%(3/18),两组差异无统计学意义($\chi^2 = 0.508, P = 0.693$) (表2)。微移植组与化疗组ANC恢复(>0.5×10⁹/L)的中位时间分别为12和13 d ($z = 1.599, P = 0.110$),PLT恢复(>20×10⁹/L)的中位时间分别为14和12 d ($z = -1.314, P = 0.189$) (表2)。

3. GVHD与其他不良事件:微移植组19例患者均未发生明确GVHD。在PBSC输注后的第2或第3天有11例(57.9%)患者出现非明确感染性发热,其中9例通过2~3 d的非甾体抗炎药的治疗后好转,另外2例通过加强抗感染治疗后好转。然而,化疗组中仅2例患者出现非明确感染性发热($\chi^2 = 8.877, P = 0.005$) (表2),并且均通过抗感染治疗后好转。

4. 供者细胞嵌合率、MRD及WT1定量:在PBSC输注后第7、14、28、60、90、180、360天检测供者细胞嵌合率。微移植组19例患者均未发生完全性或混合性供者细胞嵌合,所有患者的供者细胞嵌合率均 < 5%。在第3个巩固疗程治疗前,微移植组与化疗组的低水平MRD(<1×10⁻³)患者分别为11和4例($\chi^2 = 4.880, P = 0.045$),WT1低表达(<1×10²拷贝)的患者分别为10例和4例($\chi^2 = 3.634, P = 0.091$)。

5. 生存:截至随访截止日期,所有37例老年患者的中位OS时间为20(6~38)个月,预计2年LFS与OS率分别为36.8%和43.2%。微移植组9例(47.4%)患者复发,其中1例在第3个巩固疗程前复发。化疗组13例(72.2%)患者复发,其中5例在第3个巩固疗程前复发。微移植组与化疗组的2年LFS率分别为50.7%和24.3% ($P = 0.047$,图1A)。微移植组9例(47.4%)患者死亡(8例死于复发,1例死于颅内出血);另外1例复发但生存的患者行同胞全相合移植后获得CR₂。化疗组中13例(72.2%)患者死亡(均死于复发)。微移植组与化疗组的2年OS率分别为54.9%和30.0% ($P = 0.071$,图1B)。

讨 论

与年轻AML相比,老年AML存在患者相关(体能状态差、脏器功能不良和合并症多)与疾病相关(常继发于骨髓增生异常综合征,多药耐药基因表

达,复杂染色体核型等)的预后不良因素。很多老年患者不能从强烈化疗中受益,生存期短和治疗相关死亡率高,使得老年AML的治疗成为一个共同的难题。CAG预激方案作为小剂量方案的代表,最先由日本学者Yamada等^[9]报道,该方案在难治复发性AML的治疗中取得良好的疗效(CR率为83%)。由于接受预激方案治疗的患者粒细胞缺乏期较短、非血液学不良反应小、治疗相关死亡率低,因此很多中心将预激方案应用于老年AML的诱导治疗,亦获得了理想的CR率(60%~86%)^[10-11],但是远期预后无明显改善。我们的数据也显示,CR₁期老年AML患者应用地西他滨联合预激方案作为巩固治疗的2年LFS、OS率分别为24.3%和30.0%,表明此方案的远期疗效有限。

近几年来艾辉胜教授团队^[12]创先应用“微移植”治疗老年AML,取得了良好的长期疗效,CR率达80%,整体人群的2年LFS、OS率分别为38.9%和39.3%,为老年AML患者带来了曙光。同样,我们中心采用地西他滨联合微移植作为巩固方案,2年LFS率为50.7%,2年OS率为54.9%,疗效令人鼓舞。直观看来,我们的2年LFS与OS率似乎优于艾辉胜等报道的数据^[12],可能是由于我们的研究仅针对CR₁期的老年患者(我们在此仅探讨CR₁期老年AML患者的巩固治疗方式),或是因为我们的微移植方案中采用了去甲基化药物地西他滨。微移植中化疗方案的不同是否影响患者的预后,尚需要严

格的前瞻性临床研究来证实。

本研究中微移植组2年LFS率明显高于化疗组(50.7%对24.3%, $P=0.047$)。关于微移植组疗效更好的一种可能的解释是:强化疗联合PBSC输注能更深程度地清除MRD,但并没有延长骨髓抑制期。我们的研究显示微移植组低水平MRD的患者比例更高(57.9%对22.2%, $P=0.045$)。然而,微移植组ANC和PLT的中位恢复时间与化疗组相似($P>0.05$)。一个潜在的机制是PBSC分泌的细胞因子对造血恢复有促进作用^[12-13];另外,微移植组中更多的非感染性发热事件可能是由于PBSC分泌的细胞因子(如IL-10、TGF- β 和IFN- α)引起,也间接反映了PBSC对造血恢复的影响^[13]。此外,两组治疗相关的非血液学不良反应发生率相近,两组间的明确感染率的差异亦无统计学意义(26.3%对16.7%, $P=0.693$),部分原因是本研究中患者的体能状态良好(ECOG评分 ≤ 2 分),能较好地耐受较大强度的化疗。关于微移植组疗效更好的另一个解释是异源反应性PBSC介导的GVL效应,以前的研究证实了供者淋巴细胞输注与供者干细胞输注后的抗白血病异源反应。我们的研究显示,微移植组没有患者发生完全性(>95%)或混合性(5%~95%)供者细胞嵌合;由于STR-PCR半定量方法的灵敏度仅1%~5%^[14],我们无法获得准确的微嵌合率(<1%)数据。一些临床研究已经发现,供者细胞的一小部分在受者体内形成了微嵌合(10^{-5} ~ 10^{-3}),这种微嵌

表2 两组老年急性髓系白血病患者治疗结果

组别	例数	ANC > 0.5 × 10 ⁹ /L 时间 [d, M(范围)]	PLT > 20 × 10 ⁹ /L 时间 [d, M(范围)]	明确感染 [例(%)]	无明显感染的发热 [例(%)]	MRD水平 [例(%)]		WT1表达 [例(%)]	
						< 1 × 10 ⁻³	≥ 1 × 10 ⁻³	< 1 × 10 ² 拷贝	≥ 1 × 10 ² 拷贝
微移植组	19	12 (5 ~ 20)	14 (7 ~ 24)	5 (26.3)	11 (57.9)	11 (57.9)	8 (42.1)	10 (52.6)	9 (47.4)
化疗组	18	13 (7 ~ 20)	12 (8 ~ 26)	3 (16.7)	2 (11.1)	4 (22.2)	14 (77.8)	4 (22.2)	14 (77.8)
z值/χ ² 值		1.599	-1.314	0.508	8.877	4.880		3.634	
P值		0.110	0.189	0.693	0.005	0.045		0.091	

注:MRD:微小残留病

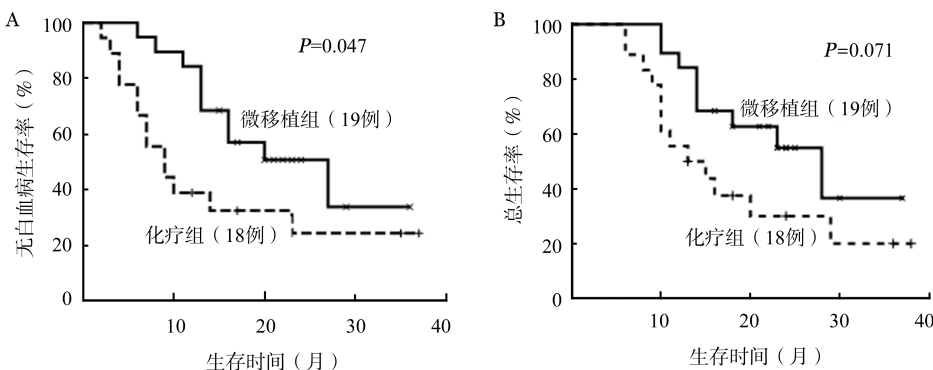


图1 两组患者的无白血病生存(A)和总生存(B)情况

合体可以诱导明确的抗肿瘤作用^[12,15]。

去甲基化药物是老年AML患者单一疗法的常用药物,尤其是不适合强化疗的老年患者。除了作为单一治疗药物外,去甲基化药物与其他化疗药物(尤其阿糖胞苷)的联合引起了广大的研究兴趣,因为有体外研究表明去甲基化肿瘤细胞可能对阿糖胞苷更敏感^[16]。此外,有研究表明去甲基化药物在免疫调节中起作用。在移植背景下,去甲基化药物可上调AML细胞WT1的表达,以刺激特异性细胞毒性T细胞进而增强GVL效应^[17-18];并且可以提高FOXP3的表达,从而诱导调节性T细胞以抑制GVHD^[19]。在我们的研究中,微移植组的WT1低水平残留也间接表明去甲基化药物在GVL中的作用。由于本研究中微移植组患者并未发生GVHD并发症,复发仍然是治疗失败的主要原因;如何最大限度地发挥抗白血病作用,同时最大限度地减少地西他滨在方案中的不良影响对于进一步改善临床疗效将是必要的。

尽管我们的研究存在患者例数较少、微移植组的化疗方案与化疗组不同等不足,但初步结果显示对于体能状态良好(ECOG评分 ≤ 2)的老年AML患者,地西他滨加中剂量阿糖胞苷桥接亲缘HLA不相合PBSC输注作为巩固治疗是安全可行的,并可能有效改善LFS。

参考文献

- [1] Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed [J]. *Blood*, 2012, 119 (17):3890-3899. DOI: 10.1182/blood-2011-12-379008.
- [2] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry [J]. *Blood*, 2009, 113(18):4179-4187. DOI: 10.1182/blood-2008-07-172007.
- [3] Pollyea DA, Kohrt HE, Medeiros BC. Acute myeloid leukaemia in the elderly: a review [J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(5):524-542. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08470.x.
- [4] Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(5):767-774. DOI: 10.1182/blood-2014-08-551499.
- [5] Mohty M, de Lavallade H, Ladaïque P, et al. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison [J]. *Leukemia*, 2005, 19 (6): 916-920. DOI: 10.1038/sj.leu.2403770.
- [6] Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, et al. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (12):1796-1803. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.06.005.
- [7] 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.
- [8] O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, et al. Acute myeloid leukemia, version 2.2013 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11 (9):1047-1055.
- [9] Yamada K, Furusawa S, Saito K, et al. Concurrent use of granulocyte colony-stimulating factor with low-dose cytosine arabinoside and aclarubicin for previously treated acute myelogenous leukemia: a pilot study [J]. *Leukemia*, 1995, 9(1):10-14.
- [10] 吴小津, 吴德沛, 孙爱宁, 等. 预激方案诱导治疗老年急性髓系白血病的疗效观察 [J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(12):936-937. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2004.12.017.
- [11] Chen C, Xu W, Yang J. Low-dose homoharringtonine and cytarabine in combination with granulocyte colony-stimulating factor for elderly patients with de novo acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56 (1):141-146. DOI: 10.3109/10428194.2014.910774.
- [12] Guo M, Hu KX, Yu CL, et al. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients [J]. *Blood*, 2011, 117 (3):936-941. DOI: 10.1182/blood-2010-06-288506.
- [13] Morris ES, MacDonald KP, Hill GR. Stem cell mobilization with G-CSF analogs: a rational approach to separate GVHD and GVL? [J]. *Blood*, 2006, 107(9):3430-3435.
- [14] Baron F, Sandmaier BM. Chimerism and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning [J]. *Leukemia*, 2006, 20(10):1690-1700. DOI: 10.1038/sj.leu.2404335.
- [15] Tokita K, Terasaki P, Maruya E, et al. Tumour regression following stem cell infusion from daughter to microchimeric mother [J]. *Lancet*, 2001, 358(9298):2047-2048. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)07140-9.
- [16] Qin T, Youssef EM, Jelinek J, et al. Effect of cytarabine and decitabine in combination in human leukemic cell lines [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(14):4225-4232. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2762.
- [17] Kwon YR, Son MJ, Kim HJ, et al. Reactivation of Silenced WT1 Transgene by Hypomethylating Agents - Implications for in vitro Modeling of Chemoimmunotherapy [J]. *Immune Netw*, 2012, 12(2):58-65. DOI: 10.4110/in.2012.12.2.58.
- [18] Kim YJ, Cho SG, Lee S, et al. Potential role of adoptively transferred allogeneic WT1-specific CD4+ and CD8+ T lymphocytes for the sustained remission of refractory AML [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (3):597-599. DOI: 10.1038/bmt.2009.191.
- [19] Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2012, 119(14):3361-3369. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377044.

(收稿日期:2017-11-03)

(本文编辑:王叶青)