

60岁以下成人Ph阴性急性淋巴细胞白血病 患者自体造血干细胞移植疗效分析

——单中心BDHALL2000/02方案临床研究结果

王婷玉 邹德慧 章艳茹 李增军 隋伟薇 傅明伟
赵耀中 王建祥 秘营昌 冯四洲 韩明哲 邱录贵

【摘要】 目的 探讨自体造血干细胞移植(AHSCT)治疗年轻成人Ph⁻急性淋巴细胞白血病(ALL)的疗效。**方法** 纳入56例于2000年1月至2007年12月接受BDHALL2000/02方案治疗并于CR₁期行AHSCT的成人(15~60岁)Ph⁻ALL患者,对其进行生存和预后影响因素分析。**结果** 56例患者中标准危、中危和高危者分别为23例(41.1%)、19例(33.9%)和14例(25.0%)。中位随访75(7~177)个月。5年总生存(OS)、无事件生存(EFS)、无复发生存(RFS)、复发率分别为(51.8±6.7)%、(51.8±6.7)%、(60.5±6.9)%、(39.1±6.9)%。标、中、高危组患者的5年OS率分别为(60.9±10.2)%、(52.6±11.5)%和(35.7±12.8)%、EFS率分别为(60.9±10.2)%、(52.6±11.5)%和(35.7±12.8)%、RFS率分别为(68.3±9.9)%、(62.5±12.1)%和(44.9±14.1)%、复发率分别为(31.7±9.9)%、(37.5±12.1)%和(55.1±14.1)%。标危和中危组、中危和高危组患者的上述指标比较差异均无统计学意义(*P*值均>0.05);标危组患者的OS、EFS率高于高危组(*P*值分别为0.040和0.029),而RFS和复发率差异则无统计学意义(*P*值均>0.05)。对年龄≥35岁、完全缓解时间超过5周、初诊白细胞水平、免疫表型(B/T)、骨髓系表达、超二倍体染色体核型、复杂核型、完全缓解至AHSCT间隔时间、预处理方案是否包含TBI等进行单因素分析,均未显示对预后存在影响(*P*值均>0.05)。**结论** 年轻成人Ph⁻ALL患者经BDHALL2000/02方案治疗可以获得较高的缓解率,缓解后给予早期序贯强化/巩固治疗后进行AHSCT疗效显著,是标准危、中危组及无合适供者的高危组患者的合适选择。

【关键词】 造血干细胞移植; 白血病,淋巴性; 费城染色体; 成年人

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a single center experience from the BDHALL2000/02 protocol Wang Tingyu, Zou Dehui, Zhang Yanru, Li Zengjun, Sui Weiwei, Fu Mingwei, Zhao Yaozhong, Wang Jianxiang, Mi Yingchang, Feng Sizhou, Han Mingzhe, Qiu Lugui. State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Qiu Lugui, Email: qiulg@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the results of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia (Ph⁻ALL). **Methods** From January 2000 to December 2007, the clinical data of auto-HSCT in adults Ph⁻ALL with complete remission (CR) 1 according to BDHALL2000/02 protocol were analyzed. **Results** A total of 56 patients were enrolled and the probabilities of standard risk, intermediated risk and high-risk group were 41.1%, 33.9%, and 25.0%, respectively. After a median follow-up of 75 months (range 7-177 months), the 5-year overall survival (OS), events free survival (EFS) and relapse free survival (RFS) were (51.8±6.7)%, (51.8±6.7)%, and (60.5±6.9)%, respectively. And the 5-year accumulative relapse rate was (39.1±6.9)%. The 5-year OS of standard risk, intermediate risk, high-risk group were (60.9±10.2)%, (52.6±11.5)%, and (35.7±12.8)%, respectively. The 5-year RFS among three groups were (68.3±9.9)%, (62.5±12.1)%, and (44.9±14.1)%, respectively. The 5-year EFS among three

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.007

基金项目: 十二五国家科技支撑计划项目(2014BAI0912)

作者单位: 300020 天津, 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院; 实验血液学国家重点实验室
通信作者: 邱录贵, Email: drqiu99@medmail.com.cn

groups were (60.9±10.2)%, (52.6±11.5)%, and (35.7±12.8)%, respectively. The 5-year accumulative relapse rate among three groups were (31.7±9.9)%, (37.5±12.1)%, and (55.1±14.1)%, respectively. There was no statistical significance of any survival rates between standard and intermediate risk groups, just as intermediate and high-risk groups. The OS and EFS in standard risk group were superior to those in high-risk group ($P=0.040$ and $P=0.029$, respectively), while there was no statistical significance of RFS and accumulative relapse rate between the two groups. The clinical factors listed below did not influenced the prognosis in the univariate analysis ($P>0.05$), including more than 5 weeks reaching to CR, WBC count at diagnosis, different immunophenotype (T or B cells), myeloid antigen expression, hyperdiploid chromosome karyotype, complex chromosome abnormality, conditioning regimen with or without TBI, duration between transplantation and diagnosis. **Conclusions** Ph-ALL adults could achieve a satisfactory CR and better survival according to BDHALL2000/02 protocol followed by auto-HSCT, especially for the standard or intermediate risk group, and no-donors high-risk patients.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Leukemia, lymphoid; Philadelphia chromosome; Adult

成人急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)虽然可达到80%~90%的完全缓解(CR)率,但由于多数患者难以避免复发,长期生存率仅为30%~40%。成人ALL获CR后的巩固治疗方式包括长期化疗、异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)、自体造血干细胞移植(AHSCT)。何种治疗方式才是成人ALL CR后治疗的最佳选择,目前仍值得探讨。Yanada等^[1]和Ram等^[2]分别荟萃分析了多个成人ALL的随机研究,对于CR₁期的成人ALL患者若存在人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)匹配相合同胞供者(matched sibling donor, MSD),首先推荐allo-HSCT。对于无MSD的成人ALL患者寻找替代供者进行allo-HSCT也可作为治疗选择,但目前造血干细胞库建设尚不完善,且单倍体allo-HSCT治疗尚处在试验性阶段,成人ALL患者选择allo-HSCT治疗存在多方面限制,AHSCT不失为一种可行的治疗选择。邹德慧等^[3]的结果显示CR₁期患者行AHSCT后5年无病生存(DFS)率为67.7%。现将我单位自2000至2007年间BDHALL2000/02方案研究中56例于CR₁期接受AHSCT的患者疗效报道如下。

病例和方法

1. 病例:从2000年1月1日至2007年12月30日,我单位收治的14~60岁初治的CR₁期Ph⁻ ALL患者共56例纳入该研究AHSCT组。本研究经我院伦理委员会批准。患者或患者监护人(若患者年龄<18岁)均签署知情同意书。初治Ph⁻ ALL的诊断参照WHO关于前体B和T细胞肿瘤分类标准。骨髓穿刺和活检的细胞形态学分析根据WHO分类标准,同时结合细胞化学方法,采用流式细胞术常规

检测免疫表型,应用RT/RQ-PCR和(或)FISH方法检测ALL相关融合基因。

2. 危险度分组:危险分组按照德国多中心成人ALL研究组(German Multicenter Study Group for Adult ALL GMALL)方案^[4]分组:①高白细胞(B-ALL>30×10⁹/L, T-ALL>100×10⁹/L);②Pro-B免疫表型;③细胞遗传学异常[t(4;11)或其他包括11q23重排的异常];④缓解时间超过4周。患者若符合第③条或除第③条外上述2条以上时划分为高危组,若符合除第③条外的其中1条划分为中危组,不具备上述任何一条的归为标危组。

3. 诱导和早期巩固/强化:所有患者接受成人ALL的标准诱导和早期强化方案。诱导治疗为VDCP±L[长春新碱(VCR)、柔红霉素、环磷酰胺(CTX)、泼尼松(Pred)±左旋门冬酰胺酶(L-ASP)]方案,28 d为1个疗程。达到CR的患者进一步接受4个疗程的早期强化治疗,包括大剂量甲氨蝶呤(MTX),中/大剂量的阿糖胞苷(Ara-C)和(或)大剂量/高分次量的CTX,为2个循环的Hyper-CVAD/HD-MA强化巩固治疗。

中枢神经系统白血病(CNSL)预防:患者在诱导和巩固化疗期间接受8~10次三联药物(MTX 10 mg、Ara-C 50 mg、地塞米松 10 mg)鞘内注射。

4. AHSCT:在完成第4个疗程强化治疗并联合G-CSF造血恢复后进行外周血干细胞采集。初始动员失败的患者经过10~30 d度过骨髓抑制期后进行再次动员采集外周血干细胞或进行骨髓采集。所有患者在AHSCT前接受清髓性的预处理方案。大部分患者接受单次TBI联合大剂量马法兰(Mel)或CTX,有3例患者接受白消安(Bu)联合Mel预处理方案。在移植0 d,冷冻保存的外周血干细胞和

(或)骨髓干细胞在5~10 min中内不需过滤通过中心静脉导管回输。

5. AHSCT后维持治疗:WBC $\geq 3 \times 10^9/L$ 和PLT $\geq 80 \times 10^9/L$ 后开始维持化疗,持续1.0~1.5年。维持化疗采用VMMP[VCR、6-巯基嘌呤(6-MP)、MTX、Pred]方案,部分患者与化疗交替应用IL-2和(或)干扰素- α (IFN- α)免疫治疗。

6. 评价终点:无复发生存(RFS)定义为从移植之日始至第1次复发时。总生存(OS)定义为从移植之日始至死亡的时间。非复发死亡(NRM)定义为移植之日起发生的无复发证据的死亡。观察截止时间为2014年6月1日。

7. 统计学处理:采用SPSS软件进行统计学分析。采用Kaplan-Meier生存法绘制RFS和OS曲线。不同预后因素的生存曲线差异采用Log-rank检验。采用COX回归模型进行RFS、OS和复发率的多因素分析,并进行likelihood-ratio检验。 P 值来自双相检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床资料:56例患者中男42例,女14例,男女比例为3:1。中位年龄为20(15~60)岁。初诊时中位WBC $6(1 \sim 320) \times 10^9/L$ 。免疫表型:43例(76.8%)为B-ALL,13例(23.2%)为T-ALL,15例(26.7%)患者有髓系抗原表达。44例(78.5%)患者有染色体核型结果,其中正常核型28例,超二倍体5例,复杂核型5例,t(4;11)2例,其他染色体核型异常患者为9例。分子生物学分析:MLL/AF4融合基因阳性2例。诱导化疗获CR至AHSCT的中位时间为6(4~15)个月。

2. 移植回输与移植后造血重建:回输单个核细胞(MNC)中位数为 $7.28(1.93 \sim 15.34) \times 10^8/kg$,回输CD34 $^+$ 细胞中位数为 $2.13(1.10 \sim 4.96) \times 10^6/kg$ 。

髓系造血重建定义为连续3 d中性粒细胞 $> 0.5 \times 10^9/L$,中位时间为12(8~33)d。血小板重建定义为连续3 d PLT $> 20 \times 10^9/L$ 且脱离血小板输注,中位时间为16(10~91)d。

3. 随访和生存:至随访截止时,中位随访时间为75(7~177)个月。NRM 3例(5.3%)(均发生在AHSCT后1个月内,分别死于成人呼吸窘迫综合征、脑出血、弥漫性血管内凝血);56例患者中有20例(35.7%)死于疾病复发(1例患者为骨髓和中枢神经系统同时复发,其余患者均为骨髓复发),AHSCT

后至复发的中位时间为8(2~34)个月,20例复发患者均在移植后3年内复发,其中13例(65.0%)为移植后1年内复发;1、3、5年的累积复发率分别为 $(23.4 \pm 6.1)\%$ 、 $(39.5 \pm 6.9)\%$ 和 $(39.5 \pm 6.9)\%$ 。中位OS期为67个月,中位RFS期未达到,5年OS和RFS率为 $(51.8 \pm 6.7)\%$ 和 $(60.5 \pm 6.9)\%$ 。

4. 预后因素分析:将年龄(≥ 35 岁)、初诊WBC(B-ALL $> 30 \times 10^9/L$,T-ALL $> 100 \times 10^9/L$)、免疫表型(B/T)、髓系表达、超二倍体染色体核型、复杂核型、达到CR的时间 > 35 d、CR至AHSCT间隔时间(> 6 个月)、预处理方案是否包含TBI、移植的不同年代进行单因素分析,结果均未显示对患者预后的影响差异有统计学意义(P 值均 > 0.05)。

5. 危险度分组和生存比较:56例患者中标危、中危和高危者分别为23、19、14例,中位随访时间分别为91(9~177)、78(9~158)、18.5(7~122)个月。生存分析结果显示三组间OS、无事件生存(EFS)、RFS、复发率差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05);标危组患者的OS和EFS率均高于高危组(P 值均 < 0.05)(表1)。

讨 论

allo-HSCT或AHSCT和强化巩固化疗加上1到2年的维持化疗是目前成人ALL CR₁后主要治疗选择。但何种治疗方式为最佳的选择,尚需探讨。Ribera等^[5]在PETHEMA ALL-93的研究中发现,高危组CR₁期的成人Ph $^-$ ALL患者(< 50 岁)在接受3个疗程的大剂量强化治疗后,如果具备HLA匹配MSD条件的患者进行allo-HSCT,其余患者随机进行AHSCT或延迟的强化治疗并2年的维持化疗,其5年OS率在有MSD组和无MSD组之间差异无统计学意义(40%对49%, $P > 0.05$),AHSCT组和化疗组患者具有相似的5年OS率(43%对52%, $P > 0.05$)。Goldstone等^[6]在MRC UKALL XII/ECOG E2993的研究中发现,435例CR₁期无HLA相合MSD的Ph $^-$ ALL患者接受3个疗程的大剂量MTX化疗后进行2.5年的巩固/维持化疗或单独的AHSCT,化疗组患者DFS率优于AHSCT组患者(41%对32%, $P = 0.020$),复发率低于AHSCT组(54%对61%, $P < 0.05$),OS率差异无统计学意义(46%对37%, $P > 0.05$)。目前只有少数具有足够患者数量的前瞻性研究在治疗意向的基础上比较了AHSCT和强化治疗的疗效,但这些临床研究结果均

表 1 56 例成人 Ph⁻急性淋巴细胞白血病不同危险度分组患者接受自体造血干细胞移植后的生存比较(%、 $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	5 年总生存率	5 年无事件生存率	5 年无复发生存率	5 年复发率
标危组	23	60.9±10.2	60.9±10.2	68.3±9.9	31.7±9.9
中危组	19	52.6±11.5	52.6±11.5	62.5±12.1	37.5±12.1
高危组	14	35.7±12.8 ^a	35.7±12.8 ^a	44.9±14.1	55.1±14.1

注:与标危组比较 ^a $P=0.040$, ^b $P=0.029$

未显示两者 OS 的差异有统计学意义。

虽然上述前瞻性研究未显示 AHSCT 对 Ph⁻ ALL 患者具有优势,但各研究中 AHSCT 前的化疗方案、强度及是否维持治疗与维持治疗的强度、时间等差异较大,尚不能完全否定 AHSCT 的疗效。而我们中心 AHSCT 治疗成人 Ph⁻ ALL 患者的疗效要优于上述临床研究的平均水平,入组患者总的 5 年 OS 率为 (51.8±6.7)%, 5 年 RFS 率为 (60.5±6.9)%。经预后分层分组后,标危组患者 5 年 OS 率为 (60.9±10.2)%, 5 年 RFS 率为 (68.3±9.9)%。分析其可能与以下因素有关:①患者整体年龄较低,中位年龄 20 岁,而年龄是影响成人 ALL 生存的重要预后因素。②患者接受 AHSCT 前进行了包括大剂量 MTX、中/大剂量的 Ara-C 和(或)大剂量/高分次量 CTX 在内的巩固强化治疗,治疗强度要高于多数报道的临床研究,在 AHSCT 前起到了较彻底的清除肿瘤的体内自净作用,从而降低了 AHSCT 后复发风险。③大多数患者在 AHSCT 前应用了 TBI 为基础的预处理方案。以 TBI 为基础的预处理是成人 ALL HSCT 的经典方案。TBI 在 allo-HSCT 中具有关键的免疫抑制作用,而无论在 allo-HSCT 还是 AHSCT 中都具有清除患者残留白血病细胞及清空骨髓使得移植物可以植入的作用。大部分在白血病 HSCT 方面的研究均显示出以 TBI 为基础的预处理方案疗效优于 Bu^[7-9]。在我们的研究中有 53 例患者选择了以 TBI 为基础的预处理方案,其余 3 例患者以 Bu 为基础的化疗预处理。因两组例数差距较大,未做直接比较。但以 TBI 为基础的预处理组取得了较好的疗效,5 年的 OS 和 RFS 率分别为 (56.1±5.6)%和 (68.6±5.4)%。④患者在 AHSCT 后进行了 1~2 年的维持化疗,进一步持续清除 AHSCT 后残存在体内的肿瘤细胞,而上述报道的成人 ALL 临床研究中仅部分在 AHSCT 后进行了维持化疗。Sirohi 等^[10]分析比较了 100 例 CR₁期的成人 Ph⁻ ALL 患者接受 AHSCT 后维持治疗的疗效。患者在 AHSCT 充分造血重建后,给予包括 6-MP、MTX 和 VCR-

Pred 在内的 2 年维持治疗。7 年的累积复发率为 45%,DFS 和 OS 率分别为 45%和 48%。应用维持化疗药物数量分别为 0、1、2、3 种的患者 7 年的 DFS 率分别为 15%、29%、58% 和 61% ($P<0.001$)。维持化疗的强度是决定预后的独立因素。提示成人 ALL 患者 AHSCT 后的维持化疗可降低复发、改善生存。

目前成人 ALL 的预后因素通常包括初诊时的年龄、WBC (B-ALL>30×10⁹/L, T-ALL>100×10⁹/L)、免疫表型 (Pro-B 和不成熟 T 细胞表型为不良预后)、性别、CNSL 侵犯、是否具有 HLA 相合供者、细胞遗传学、分子生物学异常、药物基因学,以及建立在治疗反应上的预后因素包括达到 CR 时间和治疗中微小残留病 (MRD) 监测结果^[11]。我们的研究结果未显示出年龄≥35 岁、达 CR 时间超过 5 周、初诊 WBC、免疫表型 (B/T)、骨髓系表达、超二倍体染色体核型、复杂核型、预处理方案包含 TBI 对患者预后存在影响 (P 值均>0.05)。

综上,我中心基于以下原则对 Ph⁻ ALL 患者进行 AHSCT 治疗的方案设计:①采用规范的 4~5 药联合诱导,争取于≤5 周内使患者达到 CR;② AHSCT 前通过包括大剂量 MTX、中或大剂量 Ara-C、大剂量或高分次量 CTX 在内的 4 个疗程早期强化巩固治疗,可有效降低采集到的移植用细胞中和移植时患者体内的肿瘤负荷,达到较好体内净化的目的;③绝大多数患者在接受 AHSCT 治疗前接受 TBI 预处理;④患者 AHSCT 后应接受维持治疗和(或)免疫调节治疗,进一步清除 MRD。在此原则下行 AHSCT 治疗成人 Ph⁻ ALL 患者可获得较为显著的疗效。

AHSCT 可作为标危、中危及不能接受 allo-HSCT 治疗的高危 Ph⁻ ALL 患者 CR₁期缓解后治疗的选择。由于 AHSCT 不受供者限制、移植相关死亡率低、生存质量高,同时较化疗的治疗时间显著缩短,该治疗模式符合中国国情,值得进一步探索。并且随着 MRD 检测技术的发展和更加普遍的应用,建立在 MRD 基础上的动态预后分层,可进

一步优化成人ALL患者缓解后的治疗选择。

参考文献

- [1] Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a meta analysis[J]. *Cancer*, 2006, 106(12):2657-2663.
- [2] Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer*, 2010, 116(14): 3447-3457.
- [3] 邹德慧, 韩明哲, 冯四洲, 等. 自体造血干细胞移植治疗急性淋巴细胞白血病30例疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2000, 21(2): 74-76.
- [4] Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold R, et al. Treatment of Adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2000, 14(6):1307-1325.
- [5] Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial [J]. *Haematologica*, 2005, 90(10): 1346-1356.
- [6] Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993)[J]. *Blood*, 2008, 111(4):1827-1833.
- [7] Granados E, de La Cámara R, Madero L, et al. Hematopoietic cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia: better long term event-free survival with conditioning regimens containing total body irradiation [J]. *Haematologica*, 2000, 85(10): 1060-1067.
- [8] Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2816-2825.
- [9] Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, et al. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(1): 50-60.
- [10] Sirohi B, Powles R, Treleaven J, et al. The role of maintenance chemotherapy after autotransplantation for acute lymphoblastic leukemia in first remission: single-center experience of 100 patients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(2):105-112.
- [11] Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2010, 150(4):389-405.

(收稿日期:2014-12-18)

(本文编辑:刘志红)

第十五届全国实验血液学学术会议征文通知

“第十五届全国实验血液学学术会议”定于2015年11月20—22日在杭州市召开。大会将邀请国内外享有盛名的专家围绕血液肿瘤生物学和靶向治疗、干细胞和造血调控、血栓和血管生物学、血液免疫学等主题作精彩的讲座。欢迎全国血液学和相关学科研究人员踊跃投稿并参加会议。参加人员可获得国家I类继续医学教育学分8分。

征文内容:①血液肿瘤生物学;②造血干细胞、肿瘤干细胞;③出血性疾病;④造血干细胞移植;⑤血液免疫学;⑥血液系统疾病的其他问题等基础研究。

征文要求:论著、评论、病例报告、讲座、综述等文体不限(2015年8月31日之前尚未公开发表)。投稿文本要求500~800字的摘要,按结构式摘要书写:文题、作者单位及邮编、姓名、目的、方法、结果、结论。投稿请通过会议网站投稿系统投稿(<http://cseh.zjyxh.org.cn>),不接受电子邮件投稿。截稿日期:2015年8月31日。

收费标准:一般代表:提前注册1000元/人,现场注册1200元/人;学生代表凭学生证:提前注册600元/人,现场注册800元/人。提前注册时间:2015年10月31日前(以汇款日期为准),汇款时请在汇款单上注明“15th CSEH”字样,并标注其注册编号,如同时多人汇款,请标注所有的注册者的注册编号,方便会务组确认您的款项;汇款后,请将汇款单扫描件,以电子邮件形式发送到:cseh2015@163.com

联系人:浙江大学医学院附属第一医院血液科钱文斌:0571-56723008,俞文娟:13750853563;浙江省医师协会丁晖、庞海瑛:0571-87567892