

# 减低强度预处理异基因造血干细胞移植治疗10例骨髓纤维化患者的临床观察

刘慧霞 杨隽 姜杰玲 蔡宇 万理萍 吴琳 邵珊 王椿

**【摘要】** 目的 评价减低强度预处理异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗骨髓纤维化患者的疗效。方法 回顾性分析接受减低强度预处理 allo-HSCT 的10例骨髓纤维化患者的临床资料。结果 全部10例患者中男6例、女4例,中位年龄为28.5(22~54)岁。采用以氟达拉滨/白消安+全身照射为主的预处理方案。9例患者移植后获得造血重建,中性粒细胞、血小板的中位植入时间分别为13.5(10~22)、16.5(13~40)d。4例患者发生急性移植物抗宿主病,5例患者发生慢性移植物抗宿主病。中位随访时间17(6~109)个月,预期3年总生存率为(90.0±8.5)%。1例患者死亡。结论 以氟达拉滨/白消安+全身照射为主的减低强度预处理 allo-HSCT 是骨髓纤维化的有效治疗方法。

**【关键词】** 骨髓纤维化; 移植预处理; 造血干细胞移植

**Outcomes of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 10 patients with myelofibrosis** Liu Huixia, Yang Juan, Jiang Jieling, Cai Yu, Wan Liping, Wu Lin, Shao Shan, Wang Chun. Department of Hematology, Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Wang Chun, Email: wangchunshg@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (RIC-allo-HSCT) for patients with myelofibrosis (MF). **Methods** The clinical data of 10 patients with myelofibrosis (MF) who underwent RIC-allo-HSCT. **Results** Of all 10 patients, 6 were male and 4 women, with a median age of 28.5 (22-54). Using fludarabine/busulfan plus total body irradiation (FB+TBI) pretreatment scheme based. Hematopoiesis reconstitution was achieved in 9 patients (90%). The median time of neutrophil and platelet engraftment was 13.5 (10-22) day and 16.5 (13-40) day, respectively. Acute GVHD occurred in 4 cases while chronic GVHD in 5 cases. The prospective OS for 3 years was (90.0±8.5)% after a median follow-up time of 17 months. Transplant related mortality was 1 case. **Conclusion** RIC-HSCT with FB+TBI is a feasible and effective alternative for MF patients.

**【Key words】** Myelofibrosis; Transplantation conditioning; Hematopoietic stem cell transplantation

骨髓纤维化是一种慢性骨髓增殖性肿瘤(MPN),其特点是克隆性的干细胞扩增,介导细胞因子释放,导致髓内纤维化、髓外造血和巨核细胞增生不良<sup>[1]</sup>。骨髓纤维化分为原发性(PMF)和继发性,后者通常伴发于其他血液系统疾病如MPN或骨髓增生异常综合征(MDS)。研究表明,减低剂量预处理(RIC)能够降低异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)相关死亡率、延长生存期,为骨髓纤维

化患者提供了一种有效的治疗手段<sup>[2]</sup>。然而目前为止国内仅有极少的个案报道<sup>[3]</sup>。本研究对2008年8月1日至2016年9月30日期间以RIC allo-HSCT治疗的10例骨髓纤维化患者进行回顾性分析。

## 病例与方法

1. 病例资料: 2008年8月1日至2016年9月30日在我院接受allo-HSCT的10例骨髓纤维化患者纳入研究。男6例,女4例,中位年龄为28.5(22~54)岁。PMF 5例,原发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)1例,继发于MDS 3例,继发于慢性粒-单核细胞白血病(CMML)1例。其中3例患者移植时发生急性髓系白血病(AML)转化。骨髓纤维

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.010

作者单位: 200080 上海, 南京医科大学附属上海一院临床医学院血液科

通信作者: 王椿, Email: wangchunshg@126.com

化分级依据欧洲骨髓纤维化分级共识标准<sup>[4]</sup>。患者临床基线特征见表1。

2. 移植特征:造血干细胞来源:HLA全相合同胞供者(MSD)4例,HLA单倍体相合供者2例(1例为父亲供髓,5个抗原位点相合;1例为胞弟供髓,6个抗原位点相合),HLA相合无关供者(MUD)4例(HLA全相合3例,1个抗原位点不合1例)。供、受者ABO血型主要不合3例、次要不合4例,血型相合3例。采用骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表(MPN-SAF-TSS)<sup>[5]</sup>对患者进行症状负荷评估,采用动态国际预后积分系统(DIPSS)<sup>[6]</sup>对患者进行预后分期,采用EOCG体能状态评分对患者进行移植前体能评估。脾脏肿大分级:轻度肿大(深吸气时脾脏不超过肋缘下2 cm),中度肿大(深吸气时脾脏超过肋缘下2 cm但未及脐水平线),脾脏高度肿大(脾脏达脐水平线以下或超过前正中线)。采用造血干细胞移植前合并症指数(HCT-CI)对患者移植前总体状态进行评估。

3. 预处理方案:10例患者均接受氟达拉滨(Flu)+全身照射(TBI)为基础的预处理方案:Flu 30 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,-6 d~-2 d;白消安(Bu)总量9.6 mg/kg(-7 d~-5 d给药);TBI 3 Gy,-1 d;根据患者的疾病类型、疾病分期及既往化疗用药情况,加用总量5~10 g阿糖胞苷(Ara-C)。

4. 移植物抗宿主病(GVHD)的预防和治疗:7例采用环孢素A(CsA)加短程甲氨蝶呤(MTX)方案:CsA 2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,-5 d开始静脉滴注;+1 d MTX 15 mg/m<sup>2</sup>,+3、+6 d 10 mg/m<sup>2</sup>。他克莫司加短程MTX 2例:FK506 0.03 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,-5 d开始静脉滴注。另1例采用他克莫司、霉酚酸酯(MMF)(1 g/d,-1 d开始使用)及MTX三联预防GVHD。6例患者加用抗胸腺细胞球蛋白(ATG) 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(MUD -2~-1 d,HLA半相合供者-4~-1 d)。全部10例患者移植前疾病状态见表2,移植相关资料见表3。

5. 造血干细胞回输:回输外周血采集的单个核

表1 10例接受减低强度预处理异基因造血干细胞移植骨髓纤维化患者的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	诊断	骨髓纤维化分级	染色体核型	基因突变
1	男	29	PMF	MF-3	47,XY,+8	(-)
2	女	27	PMF	MF-3	46,XX	(-)
3	女	24	PMF	MF-2	46,XX	JAK2
4	男	42	post-ET-MF, AML转化	MF-3	46,XY	(-)
5	男	54	PMF	MF-3	47,XY,+8	(-)
6	男	22	CMML-MF, AML转化	MF-3	46,XY	(-)
7	女	28	MDS-MF	MF-3	46,XX	E2H2
8	男	32	MDS-MF	MF-3	46,XY	未检测
9	女	24	MDS-MF, AML转化	MF-3	46,XX	未检测
10	男	42	PMF	MF-3	47,XY,+8	未检测

注:PMF:原发性骨髓纤维化;post-ET MF:原发性血小板增多症后骨髓纤维化;AML:急性髓系白血病;CMML-MF:慢性粒-单核细胞白血病继发骨髓纤维化;MDS-MF:骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化

表2 10例接受减低强度预处理异基因造血干细胞移植骨髓纤维化患者的移植前疾病状态

例号	EOCG评分	DIPSS评分	MPN-SAF-TSS评分	HCT-CI	输血依赖	症状性脾脏肿大
1	3	中危-2	80	3	是	中度
2	2	高危	70	1	否	脾切除术后
3	2	中危-2	50	2	否	中度
4	2	高危	80	3	否	重度
5	4	高危	90	4	是	重度
6	3	高危	70	2	是	重度
7	3	高危	70	1	否	中度
8	3	高危	80	2	是	重度
9	3	高危	80	3	是	中度
10	3	高危	80	3	是	重度

注:DIPSS:动态国际预后积分系统;MPN-SAF-TSS:骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表;HCT-CI:造血干细胞移植前合并症指数

表3 10例接受减低强度预处理异基因造血干细胞移植骨髓纤维化患者的移植相关资料

例号	预处理方案	GVHD预防方案	供者	移植前状态	ABO血型相合度	回输MNC ( $\times 10^8/\text{kg}$ )	回输CD34 <sup>+</sup> 细胞 ( $\times 10^6/\text{kg}$ )
1	Flu+Bu+TBI	CsA+MTX	MSD(10/10)	PD	相合	13.1	5.3
2	Flu+Bu+TBI+Ara-C	CsA+MTX	MSD(10/10)	SD	相合	25.7	13.1
3	Flu+Bu+TBI+Ara-C	CsA+MTX+ATG	MUD(10/10)	SD	次要不合	22.1	20.7
4	Flu+Bu+TBI+Ara-C	CsA+MTX+ATG	Haplo(6/10)	PD	主要不合	9.6	5.6
5	Flu+Bu+TBI+Ara-C	FK506+MTX	MSD(10/10)	PD	次要不合	12.1	3.5
6	Flu+Bu+TBI+Ara-C	CsA+MTX+ATG	MUD(9/10)	PD	主要不合	9.4	5.7
7	Flu+Bu+TBI+Ara-C	CsA+MTX+ATG	Haplo(5/10)	PD	次要不合	16.3	9.4
8	Flu+Bu+TBI	CsA+MTX+ATG	MUD(10/10)	PD	主要不合	10.5	10.4
9	Flu+Bu+TBI+Ara-C	FK506+MTX+ATG	MUD(10/10)	PD	相合	10.6	11.8
10	Flu+Bu+TBI	FK506+MTX+MMF	MSD(10/10)	PD	次要不合	9.5	5.9

注:GVHD:移植植物抗宿主病;MNC:单个核细胞;MSD:HLA全相合同胞供者;MUD:HLA相合无关供者;Haplo:HLA单倍体相合供者。Flu:氟达拉滨;Bu:白消安;TBI:全身照射;Ara-C:阿糖胞苷;CsA:环孢素A;MTX:甲氨蝶呤;MMF:霉酚酸酯;FK506:他克莫司。SD:疾病稳定;PD:疾病进展

细胞(MNC)中位数 $11.4(9.4 \sim 25.7) \times 10^8/\text{kg}$ , CD34<sup>+</sup>细胞中位数 $7.6(3.5 \sim 20.7) \times 10^6/\text{kg}$ 。单倍体相合移植(例4和例7)加用1份脐血。

6. 植入标准、GVHD诊断及疗效判断:粒细胞植入定义为ANC $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续3d;血小板植入定义为PLT $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续7d且脱离血小板输注。移植后供受者嵌合体状态根据性染色体分析(性别不同)或患者CD3<sup>+</sup>淋巴细胞短串联重复序列进行分析<sup>[7]</sup>。急性和慢性GVHD按国际标准进行评分,按西雅图诊断标准进行各脏器分级。疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无效。总生存(OS)期:造血干细胞回输至死亡或末次随访日期。无进展生存(PFS)期:造血干细胞回输至原发性植入失败或继发性植入失败的时间、死亡或末次随访日期。

7. 随访:根据移植后供者嵌合状态以及MRD检测情况确定随访的时间点。移植后2周开始随访,每2周1次直到供者细胞完全嵌合,随后根据移植前原发病状态制订随访计划。低危患者(移植前CR且MRD检测阴性)每月1次随访1年,此后每2个月随访1次至移植后2年;高危患者(不符合低危标准)每2~3周随访1次至移植后3个月,此后每月1次随访1年,此后每2个月随访1次至2年。随访截止时间为2017年4月30日。

8. 统计学处理:采用SPSS22统计软件进行生存分析(Kaplan-Meier法)。

## 结 果

1. 植入与嵌合状态:例2移植前行脾切除术,伴

有肝脏肿大髓外造血,预处理后肝功能衰竭,在造血干细胞回输后第15天死亡,其余9例患者粒系与血小板均成功植入,粒系植入中位时间为13.5(10~22)d,血小板植入中位时间为16.5(13~40)d。9例患者移植后28d骨髓中位嵌合率为99.5%(99%~100%)。移植结果见表4。

2. 治疗反应与生存:患者的中位随访时间为17(6~109)个月,根据2013年EUMNET和IWG-MRT共识标准<sup>[8]</sup>对10例移植后骨髓纤维化患者进行治疗反应评估,1例患者因肝功能衰竭早期死亡不列入统计,至随访截止,9例患者均为无进展生存。移植前疾病稳定的1例患者(例3)达到PR,8例移植前疾病进展的患者,其中5例达到CR,2例达到PR,1例为临床改善。总体反应率为100%,CR率为55.6%(5/9),PR率为33.3%(2/9),临床改善率为11%(1/9)。预期3年OS率为(90.0±8.5)%。移植后患者的临床症状(贫血、症状性脾肿大和全身消耗性症状)得到明显改善,生活质量得到显著提高。9例存活患者移植前与+100d骨髓纤维化分级情况见表5。

3. GVHD发生情况:9例患者中,4例(44.4%)发生II~IV级急性GVHD,其中2例为III级急性GVHD(1例为HLA相合无关供者,1个抗原位点不合,1例为HLA单倍体相合供者,5个抗原位点不合)。所有患者均以糖皮质激素治疗后好转。5例患者发生慢性GVHD,其中4例为局限慢性GVHD,1例为广泛慢性GVHD。

4. 移植相关并发症性和感染并发症:1例患者(例2)发生严重肝功能衰竭死亡;5例患者合并III/

表4 减低强度预处理异基因造血干细胞移植治疗骨髓纤维化患者的疗效及GVHD发生情况

例号	急性GVHD	慢性GVHD	中性粒细胞 植入时间(d)	血小板 植入时间(d)	疗效评价	骨髓纤维化分级		随访时间(月)
						移植前	+100 d	
1	无	无	13	15	CR	MF-3	MF-0	22
3	Ⅱ级	局限	13	14	PR	MF-2	MF-1	10
4	无	广泛	16	25	PR	MF-3	MF-1	7
5	无	无	22	40	CI	MF-3	MF-2	6
6	Ⅲ级	局限	13	21	CR	MF-3	MF-2	17
7	Ⅲ级	局限	14	16	PR	MF-3	MF-2	17
8	Ⅱ级	无	13	15	CR	MF-3	MF-1	109
9	无	局限	10	13	CR	MF-3	MF-1	81
10	无	无	13	15	CR	MF-3	MF-1	101

注: GVHD:移植物抗宿主病;CR:完全缓解;PR:部分缓解;CI:临床改善。例2于造血干细胞回输后第15天死亡,其余9例患者至随访截止均为无进展生存

表5 9例减低强度预处理异基因造血干细胞移植骨髓纤维化患者移植前与移植后100 d骨髓纤维化分级对比(例)

组别	例数	移植前		移植后100 d		
		MF-2	MF-3	MF-0	MF-1	MF-2
PMF	4	1	3	1	2	1
post-ET MF	1	0	1	0	1	0
MDS-MF	3	0	3	0	2	1
CMML-MF	1	0	1	0	0	1

注:PMF:原发性骨髓纤维化;post-ET MF:原发性血小板增多症后骨髓纤维化;MDS-MF:骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化;CMML-MF:慢性粒-单核细胞白血病继发骨髓纤维化

Ⅳ级感染(细菌性肺炎3例,隐球菌脑膜炎、曲霉菌肺炎各1例),治疗后好转;2例患者在移植后3个月内出现CMV-DNA拷贝数升高;1例患者并发出血性膀胱炎,经抗病毒治疗后好转。非血液学并发症几乎完全局限于胃肠道毒性。5例患者住院期间需要胃肠外营养,2例有Ⅲ/Ⅳ级恶心,2例患者转氨酶升高。

### 讨 论

最新的指南根据国际预后评分系统(IPSS)及DIPSS进行评价,中危-2组以及高危组的患者推荐行造血干细胞移植,低危组患者无需常规行造血干细胞移植<sup>[9]</sup>。中危-1组患者是否移植尚有争议。近年来与骨髓纤维化相关的基因突变相继被发现,其在骨髓纤维化预后判断中的价值逐渐被认识。钙网蛋白(CALR)驱动突变Ⅰ型阳性患者相比JAK-2或MPL阳性患者症状轻且总体生存率高<sup>[10]</sup>,而CALR/JAK-2/MPL基因突变均为阴性的患者生存率低且白血病转化风险高<sup>[11]</sup>。Guglielmelli等<sup>[12]</sup>分

析了另外几个亚克隆突变(包括ASLX1、SRSF2、IDH1/2和EZH2基因突变),发现任何一种上述突变的存在都将缩短骨髓纤维化患者的OS时间和无白血病生存时间。严重的小血小板减少、外周血幼稚细胞增多以及高危的细胞遗传改变均预示着更高的白血病转化风险<sup>[13]</sup>。因此,对于中危-1期患者是否需要行造血干细胞移植,应根据患者外周血象、幼稚细胞比例、细胞遗传学和基因突变情况进行个体化决策。针对骨髓纤维化患者RIC allo-HSCT的研究显示,高龄与移植不良结局没有相关性<sup>[14]</sup>。本组10例患者中年龄最大者为54岁,DIPSS评分均为中高危组,移植时7例患者ECOG≥3分,5例患者HCT-CI≥3分,8例患者为疾病进展状态(3例已经转化为急性白血病),至随访截止,9例患者仍为无进展生存,疗效比较理想。

1999年Guaraldiola等<sup>[15]</sup>率先采用清髓预处理方案(TBI为基础)为55例骨髓纤维化患者行allo-HSCT,5年OS率为47%,其中同胞全相合供者OS率为54%,而大于45岁年龄组OS率仅为14%。目前入组病例最多的回顾性研究由国际骨髓移植研究中心(CIBMTR)发布,229例患者采用清髓预处理方案,MSD组+100 d移植相关死亡率为18%,MUD组为35%,5年OS率分别为37%、30%,PFS率分别为33%、27%<sup>[16]</sup>。骨髓纤维化高发群体为老年人,清髓预处理方案毒性较大这一事实推动了减低强度预处理方案的应用研究,目前Flu联合Bu或美法仑是最常用的组合。Kröger等<sup>[17]</sup>最先采用Flu+Bu为103例骨髓纤维化患者(中位年龄54岁)行allo-HSCT,其中33例为MSD,70例为MUD,仅2例患者植入失败,3年复发率为22%,1年的累积非复发死亡率为16%,5年OS、PFS率分别为67%、

51%。Gupta等<sup>[18]</sup>报告了233例PMF患者(中位年龄55岁)RIC allo-HSCT结果(34%为MSD,21%为MUD,余为无关不全相合供者),5年OS率分别为56%、48%、34%,5年累积非复发死亡率为24%,PFS率为27%。

本组病例采用FB+TBI为基础的减低强度预处理方案,植入率为100%,非复发死亡率10%。随访至今无复发患者,植入率以及OS明显优于相关报道,考虑首先与病例数较少有关,其次我们采用FB+TBI为基础的预处理方案有效地清除T细胞,以利于供者细胞持续植入,并加用Ara-C有利于恶性细胞清除。研究结果证明该预处理方案在减轻化疗药物毒性的基础上具有更强的免疫抑制作用,植入率高,不良反应可控。

以往研究结果显示,影响骨髓纤维化患者移植结果的因素包括:患者年龄、输血依赖的时间、症状负荷的严重性、供者来源、脾脏肿大、移植后纤维化逆转的时间长短以及逆转程度<sup>[17-20]</sup>。

2009年EBMT一项allo-HSCT治疗PMF和继发性骨髓纤维化患者的多中心回顾性研究结果显示,年龄大于57岁、JAK2-V617F野生型、移植时严重的症状负荷是独立的预后不良因素<sup>[17]</sup>。本研究所有患者移植前症状负荷评估均为严重级,移植后症状负荷明显下降,未观察到移植时严重症状负荷为移植结果的预后不良因素,可能与样本量较小有关。Bacigalupo等<sup>[19]</sup>报道PMF患者allo-HSCT的不良预后因素包括HLA相合无关供者、脾肿大和移植前多次红细胞输注。本研究中1例单倍体相合移植的患者移植后3个月红系造血恢复不完全(HGB 50~60 g/L),考虑移植前多次红细胞输注导致铁过载影响骨髓造血功能,应用地拉罗司祛铁治疗1个月后血红蛋白逐渐恢复正常。

一项回顾性研究纳入250例行allo-HSCT的继发于MPN的骨髓纤维化患者,MUD组非复发死亡率高达34%,MUD是独立的预后危险因素<sup>[20]</sup>。意大利GITMO研究<sup>[21]</sup>以及法国SFGM-TC研究<sup>[22]</sup>结论与此类似。然而Kröger等<sup>[17]</sup>回顾性研究发现MSD与MUD两组之间非复发死亡率无统计学差异(10%对13%, $P=0.50$ )。本组死亡的1例患者为MSD。

由于缺乏前瞻性随机对照研究,在造血干细胞移植前脾脏的处理仍有争议。一项源于意大利的研究认为脾肿大(>22 cm)是影响生存的独立不良预后因素,故主张移植前行脾切除术<sup>[19]</sup>。更多的研

究认为移植前脾切除尽管能促进造血恢复,但患者的总生存并没有获益<sup>[23-24]</sup>。一项CIBMTR研究评估9 683例髓系恶性肿瘤(其中骨髓纤维化患者215例)行清髓性allo-HSCT(1 471例有脾肿大,其中472例行脾切除、300例行脾区照射),尽管脾切除后移植更容易植入,但移植后GVHD的发生率和OS率没有差异<sup>[23]</sup>。Rialon等<sup>[24]</sup>回顾性分析了89例因脾肿大行脾切除术的髓系肿瘤患者(包括MPN、MDS以及AML),围手术期并发症发生率为38%,术后出血率为14%,术后感染率为20%,手术死亡率高达18%。本研究中仅1例患者死亡,该患者移植前行脾切除术后出现肝脏肿大,预处理后肝功能迅速恶化而死亡。Wong等<sup>[25]</sup>研究骨髓纤维化患者allo-HSCT后6周内肝功能的改变,脾切除组中、重度高胆红素血症发生率高于对照组(44%对21%, $P=0.02$ ),肝窦性阻塞综合征发生率分别为36%、19%( $P=0.05$ ),因此造血干细胞移植前是否行脾切除术应个体化评估。

移植前重度脾肿大是否会影响供者细胞植入长期未有定论。2010年,Ballen等<sup>[15]</sup>牵头的一项CIBMTR研究,入组289例PMF患者行allo-HSCT,结果表明移植前重度脾肿大的患者植入失败率并没有增加。本组5例重度脾肿大患者全部成功植入。

allo-HSCT能够改善骨髓纤维化患者骨髓的造血环境使得骨髓纤维化程度减退,且移植后纤维化减退的时间以及减退程度是影响OS率的独立预后因素<sup>[26]</sup>。本研究中,9例存活患者均在+100 d行骨髓活检,较移植前纤维化程度明显减轻,与文献报道一致。因此,我们认为allo-HSCT后植入物可能有移植抗纤维化作用,能减低骨髓纤维化程度,使患者血象能够得到长期恢复。

本研究结果初步显示,RIC allo-HSCT是治疗骨髓纤维化的一种有效方法。本研究例数较少,上述结论尚需进一步验证。

#### 参考文献

- [1] Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia [J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (33):8520-8530. DOI:10.1200/JCO.2004.00.9316.
- [2] Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis [J]. Blood, 2014, 124(7):1183-1191. DOI: 10.1182/blood-2014-04-572545.
- [3] 杨隽,王椿,蔡宇,等.非清髓异基因造血干细胞移植治疗原发性骨髓纤维化一例报告附文献复习[J].中华血液学杂志,

- 2011, 32 (2): 129-131. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-2727.2011.02.017.
- [4] Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity [J]. *Haematologica*, 2005, 90(8):1128-1132.
- [5] Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (33): 4908-4103. DOI:10.1200/JCO.2012.42.3863.
- [6] Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG- MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) [J]. *Blood*, 2010, 115(9):1703-1708. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245837.
- [7] 蒋瑛, 万理萍, 王椿, 等. 异基因造血干细胞移植后细胞嵌合状态动态监测的临床意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(10): 667-671. DOI: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.10.005.
- [8] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国专家共识(2015年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(9): 721-725. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.001.
- [9] Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (11):2126-2133. DOI: 10.1038/leu.2015.233.
- [10] Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (7):1472-1477. DOI: 10.1038/leu.2014.3.
- [11] Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis [J]. *Blood*, 2014, 124(7):1062-1069. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578435.
- [12] Guglielmelli P, Biamonte F, Score J, et al. EZH2 mutation status predicts poor survival in myelofibrosis [J]. *Blood*, 2011, 118 (19):5227-5234. DOI: 10.1182/blood-2011-06-363424.
- [13] Tefferi A, Pardanani A, Gangat N, et al. Leukemia risk models in primary myelofibrosis: an International Working Group study [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (6): 1439-1441. DOI:10.1038/leu.2011.374.
- [14] Scott BL, Gooley TA, Sorror ML, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2012, 119(11):2657-2664. DOI: 10.1182/blood-2011-08-372904.
- [15] Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Société Française de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study [J]. *Blood*, 1999, 93(9):2831-2838.
- [16] Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(3):358-367. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.10.025.
- [17] Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Blood*, 2009, 114 (26):5264-5270. DOI: 10.1182/blood-2009-07-234880.
- [18] Gupta V, Malone AK, Hari PN, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(1):89-97. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.018.
- [19] Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(3): 458-463. DOI: 10.1038/bmt.2009.188.
- [20] Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Haematologica*, 2014, 99(5):916-921. DOI: 10.3324/haematol.2013.094284.
- [21] Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) [J]. *Haematologica*, 2008, 93(10):1514-1522. DOI: 10.3324/haematol.12828.
- [22] Robin M, Tabrizi R, Mohty M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) [J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(3):331-339. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08417.x.
- [23] Akpek G, Pasquini MC, Logan B, et al. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(6):825-831. DOI: 10.1038/bmt.2012.249.
- [24] Rialon KL, Speicher PJ, Ceppa EP, et al. Outcomes following splenectomy in patients with myeloid neoplasms [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(4):389-395. DOI: 10.1002/jso.23846.
- [25] Wong KM, Atenafu EG, Kim D, et al. Incidence and risk factors for early hepatotoxicity and its impact on survival in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (10):1589-1599. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.011.
- [26] Kröger N, Zabelina T, Alchalby H, et al. Dynamic of bone marrow fibrosis regression predicts survival after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (6): 812-815. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.02.019.

(收稿日期:2017-09-09)

(本文编辑:徐茂强)