

白消安联合增量氟达拉滨为主预处理方案 进行异基因造血干细胞移植治疗 MDS 和 MDS-AML 的临床研究

袁景 任汉云 邱志祥 李渊 王茫桔 刘微 许蔚林 孙玉华
王莉红 梁贻隐 董玉君 欧晋平 王文生 尹玥 岑溪南 王倩

【摘要】 目的 探讨白消安联合增加剂量氟达拉滨(Bu/ID-Flu)为主预处理方案进行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗骨髓增生异常综合征(MDS)和MDS转化的急性髓系白血病(MDS-AML)的疗效与安全性。方法 回顾性分析Bu/ID-Flu预处理方案进行allo-HSCT治疗27例MDS和22例MDS-AML患者的临床资料。结果 全部49例患者均达到造血重建。白细胞植活中位时间为13(10~22)d,血小板植活中位时间为16(8~66)d。Ⅱ~Ⅳ度急性移植物抗宿主病(GVHD)、出血性膀胱炎及肝静脉阻塞病的发生率分别为28.6%、14.3%和2.0%。移植后100d和总体移植相关死亡率(TRM)分别为4.1%(2/49)和8.2%(4/49)。中位随访14(1~92)个月,总生存(OS)率、无病生存(DFS)率分别为75.5%、73.5%。Kaplan-Meier分析示3年OS率、DFS率分别为(71.1±7.8)%、(66.7±8.3)%,复发率为16.3%。MDS、MDS-AML患者的OS率分别为81.5%(22/27)、68.2%(15/22),复发率分别为3.7%(1/27)、31.8%(7/22)。allo-HSCT前达完全缓解(CR)与未达CR的MDS-AML患者的OS率分别为83.3%(10/12)、50.0%(5/10),复发率分别为16.7%(2/12)、50.0%(5/10)。除化疗未达CR的MDS-AML患者(10例)外,其余39例患者的OS率及复发率分别为82.1%(32/39)和7.7%(3/39)。单因素分析显示,移植前疾病状态是影响OS的高危因素($P=0.031$),年龄、预处理中加入地西他滨、造血干细胞来源、HLA相合与否、供受者性别差异、输入CD34⁺细胞数和GVHD均不是影响OS的危险因素。结论 应用Bu/ID-Flu为主的预处理方案对MDS和MDS-AML患者进行allo-HSCT,造血功能恢复迅速、植入稳定,并发症发生率和TRM较低。除MDS-AML化疗未达CR患者外,OS率较高且复发率较低。

【关键词】 造血干细胞移植; 骨髓增生异常综合征; 移植预处理; 氟达拉滨

Combination of busulfan with increased-dose of fludarabine as conditioning regimen for MDS and MDS-AML patients with allo-HSCT Yuan Jing, Ren Hanyun, Qiu Zhixiang, Li Yuan, Wang Mangju, Liu Wei, Xu Weilin, Sun Yuhua, Wang Lihong, Liang Zeyin, Dong Yujun, Ou Jinping, Wang Wensheng, Yin Yue, Cen Xinan, Wang Qian. Department of Hematology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Ren Hanyun, Email: renhy0813@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for myelodysplastic syndrome (MDS) and secondary acute myelogenous leukemia (MDS-AML) using conditioning regimen with busulfan (Bu) and increased-dose of fludarabine (ID-Flu). **Methods** A total of 49 patients with MDS or MDS-AML were treated by allo-HSCT, the clinical data was analyzed retrospectively. **Results** All patients achieved hematopoietic reconstitution. Neutrophil engraftment was at 10 - 22 days (median 13 days), and platelet engraftment was at 8 - 66 days (median 16 days). The cumulative incidences of Ⅱ - Ⅳ degree acute graft-versus-host disease (GVHD), hemorrhagic cystitis (HC), and hepatic venous occlusive disease (VOD) were 28.6%, 14.3% and 2.0%, respectively. The transplant-related mortality (TRM) was only 4.1% at 100d and 8.2% at 1-92 months of

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.006

基金项目:国家自然科学基金(81370667);卫生公益性行业科研专项(201202017)

作者单位:100034 北京大学第一医院血液科

通信作者:任汉云,Email:renhy0813@163.com

followed-up (median 14 months) period. Overall survival (OS) and disease free survival (DFS) was 75.5%, 73.5%, respectively. Kaplan-Meier curve showed that 3-year OS and 3-year DFS was (71.1 ± 7.8) %, (66.7±8.3) %, respectively, with a relapse incidence (RI) 16.3%. OS for MDS and MDS-AML was 81.5% and 68.2%, and RI in two settings was 3.7%, 31.8%, respectively. OS for MDS-AML at complete remission (CR) and non-CR subgroup was 83.3% and 50.0%, respectively, while cumulative RR was 16.7% and 50.0%, respectively. OS and RI except for non-CR subgroup were 82.1% and 7.7%. Univariate analysis showed that pre-HSCT disease status had correlation with OS ($P=0.031$), but age, decitabine in conditioning regimen, stem cell source, HLA matching, patient-donor gender, dose of mononuclear cells and GVHD had no correlation with OS. **Conclusions** Bu/ID-Flu conditioning regimen for MDS and MDS-AML has high efficiency, fewer complications, lower toxicity and TRM. The OS and DFS were higher and RI was lower except for refractory MDS-AML patients. The regimen is valuable for clinical application.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Myelodysplastic syndromes; Transplantation conditioning; Fludarabine

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性的造血干细胞克隆异常疾病,以骨髓病态造血和外周血细胞进行性减少为特征。如不积极治疗,多数患者最终出现感染、出血或进展为急性白血病而死亡^[1]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一能够治愈MDS的方法^[2]。全身照射/环磷酰胺(TBI/Cy)和白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)的经典清髓预处理方案不良反应较大,移植相关死亡率(TRM)较高。10年前Slavin等^[3]将Bu联合氟达拉滨(Flu)组成非清髓预处理方案进行allo-HSCT,由于该方案Bu和Flu的剂量低,虽然不良反应发生率较低且提高了造血干细胞的植入率,但恶性疾病的复发率却很高。由于Flu的耐受性良好,我们将Flu的剂量提高至200 mg/m²,近期再加用地西他滨,以期达到在不增加TRM的前提下降低复发率、提高总生存(OS)率的目的。现将本中心以Bu联合增加剂量Flu(Bu/ID-Flu)为主的预处理方案进行allo-HSCT治疗MDS和MDS转化的急性髓系白血病(MDS-AML)的资料报告如下。

病例和方法

一、病例

自2007年3月至2014年9月,在北京大学第一医院以Bu/ID-Flu为主预处理方案进行allo-HSCT治疗的49例患者纳入研究。MDS 27例,男14例,女13例,中位年龄27(4~64)岁,难治性血细胞减少(RCUD)9例,难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD)8例,难治性血细胞减少伴原始细胞增多-1(RAEB-1)3例,RAEB-2 7例;MDS-AML 22例,男12例,女10例,中位年龄44(20~58)岁。无关供者11例(全相合6例);脐血1例;亲缘供者37例(父母子女单倍型20例、兄弟姐妹供者17例),其中全相

合10例。供受者血型相合34例,不合15例。移植前中位病程13(1~168)个月。19例曾接受化疗(均为MDS-AML患者),中位疗程数为2(1~6)个,其中8例未获得完全缓解(CR)。其余患者接受环孢素(CsA)、沙利度胺、维甲酸、糖皮质激素及支持治疗。

二、预处理方案

Bu/ID-Flu方案:阿糖胞苷(Ara-C)2 g·m⁻²·d⁻¹,静脉滴注,移植前10 d(-10 d)~-8 d; Bu 4 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服或3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹静脉滴注,每6 h 1次,-7~-5 d;Flu 50 mg/d至总量200 mg/m²。其中12例患者Ara-C前3~5 d开始加用地西他滨30 mg·m⁻²·d⁻¹静脉滴注,连用3 d。

三、移植抗宿主病(GVHD)的预防

采用CsA+短程甲氨蝶呤(MTX)+霉酚酸酯(MMF)方案预防GVHD^[4]。自-7 d开始静脉滴注CsA,待移植后胃肠道症状消失后改为口服,维持谷浓度150~250 μg/L,移植3个月后开始减量;MTX +1 d 15 mg/m²,+3,+5,+11 d 10 mg/m²;MMF 0.5 g/d每日2次,预处理时开始加用,移植后1个月停用。CsA疗程根据有无GVHD和移植前疾病状况进行个体化调整。除亲缘全相合供者外,45例加用兔源抗胸腺细胞球蛋白(ATG),总量7.5 mg/kg,-4 d开始,分2~3 d静脉输注;2例加用兔源抗淋巴细胞球蛋白(ALG),总量20 mg/kg,-4 d开始,分4次静脉输注。当出现急性Ⅱ度以上GVHD时,加用甲泼尼龙1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹或将CsA更换为他克莫司,疗效欠佳者加用抗CD25单克隆抗体治疗。

四、支持治疗及并发症防治

所有患者移植期间入住无菌层流病房,常规锁骨下静脉插管给予胃肠外营养。出血性膀胱炎(HC)的预防:预处理前6 h开始水化、强迫碱性利尿。肝静脉阻塞病(VOD)的预防:2~3种保肝药物

联合应用,前列腺素 E₁ 0.5 μg·kg⁻¹·d⁻¹ 静脉滴注,自 -10 d 开始。感染的预防:-14 d 开始进行肠道消毒(黄连素、甲硝唑、阿米卡星);更昔洛韦 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -10~-3 d(或 -2 d) 静脉滴注,移植后 3 个月内每周复查 1 次 CMV-DNA,3 个月后每 2 周复查 1 次,CMV-DNA>1.0×10³ 拷贝/ml 开始抢先性清除病毒治疗(更昔洛韦 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或膦甲酸钠 4.8 g/d 至拷贝数正常 1 周后停药);阿昔洛韦预防单纯疱疹病毒和带状疱疹病毒感染。

五、造血干细胞移植方式

1. 移植方式:脐血移植(CBT)1 例,从脐血库获取双份脐血输注。外周血造血干细胞移植(PBSCT)14 例,供者经 G-CSF 5 μg/kg 动员后,于第 4~5 天采集外周血造血干细胞(PBSC)后输注。骨髓移植(BMT)联合 PBSCT 34 例,供者经 G-CSF 5 μg/kg 动员后,于第 4 天采集骨髓后输注,第 5~6 天采集 PBSC 并输注。

2. 受者输注单个核细胞(MNC)数和 CD34⁺ 细胞数:1 例 CBT 受者输注 MNC 为 5.32×10⁷/kg;14 例 PBSCT 患者输注 MNC 中位数为 9.57(5.36~27.33)×10⁸/kg,CD34⁺ 细胞中位数为 3.4(1.82~9.29)×10⁶/kg;34 例 BMT 联合 PBSCT 患者输注 MNC 中位数为 12.1(8.6~19.2)×10⁸/kg,CD34⁺ 细胞中位数 3.21(0.84~8.69)×10⁶/kg。

六、植活标准及 GVHD 诊断标准

中性粒细胞绝对值连续 3 d>0.5×10⁹/L 的首日为白细胞植活时间。外周血 PLT>20×10⁹/L 并持续 1 周,其最后 1 次血小板输注日期为血小板植活时间。参照文献[5]进行急性 GVHD 的诊断和分级。参照文献[6]对移植后存活超过 100 d 的患者进行慢性 GVHD 的诊断。

七、植入证据的遗传学检测

供、受者性别不同者以荧光原位杂交(FISH)方法进行性染色体检测,性别相同者选择 DNA 短串联重复序列多态性(STR-DNA)分析鉴定供者细胞植入情况。

八、随访

采用门诊、电话等方式对患者进行随访观察。随访终点为 2014 年 11 月 1 日。

九、统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。采用 Kaplan-Meier 曲线分析法计算 OS、无病生存(DFS)、TRM 和复发率。率的比较采用 Log-rank 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、植活情况

全部 49 例患者均顺利植活。1 例 CBT 患者白细胞植活时间为 31 d,血小板植活时间为 57 d;其余 48 例患者的中位白细胞植活时间为 13(10~22)d,中位血小板植活时间为 16(8~66)d。移植后 1 个月进行植活状态鉴定证实为供者完全植入,未发现混合嵌合状态。

二、移植相关并发症

1. HC:7 例(14.3%)患者移植后并发 HC,均为迟发型,中位发生时间为 35(27~59)d,主要表现为尿频、尿急、尿痛和肉眼血尿,给予抗病毒、加强水化及碱化处理后,症状均得到控制。

2. VOD:1 例(2.0%)患者于 +33 d 出现肝区疼痛、腹水(漏出液,细菌培养阴性),+35 d 肝酶与胆红素升高伴贫血及 PLT 下降,诊断为 VOD,+38 d 因肝性脑病死亡。

3. 感染:2 例患者发生败血症,均发生在移植后早期,经抗感染治疗后痊愈;移植后 100 d 内有 20 例(40.8%)患者发生 CMV 感染,10 例(20.4%)患者发生 EBV 感染,经更昔洛韦、阿昔洛韦等治疗后,病毒拷贝数均明显下降;17 例(34.7%)患者发生真菌感染(消化道真菌感染 1 例,肺部真菌感染 16 例);1 例鼻窦炎,1 例右侧颊间隙感染。

4. GVHD:49 例患者中 14 例(28.6%)发生 II~IV 度急性 GVHD,经免疫抑制剂加量治疗后缓解。存活超过 100 d 的 47 例患者中 19 例(40.4%)发生慢性 GVHD(局限型、广泛型分别为 14、5 例),主要表现为口腔溃疡、眼干、皮疹、硬皮病和肝功能异常,经糖皮质激素或免疫抑制剂治疗后好转。

三、疗效及随访

中位随访时间为 14(1~92)个月,OS 率为 75.5%,DFS 率为 73.5%。3 年 OS 率、DFS 率分别为(71.1±7.8)%、(66.7±8.3)%,复发率为 16.3%。MDS、MDS-AML 患者的 OS 率分别为 81.5%、68.2%,复发率分别为 3.7%、31.8%;MDS-AML 患者中,化疗达 CR、未达 CR 患者的 OS 率分别为 83.3% 和 50.0%,复发率分别为 16.7% 和 50.0%。复发的 8 例患者中 7 例为 MDS-AML,1 例为 RAEB-2(染色体复杂核型、移植前骨髓原幼细胞比例 0.120、国际预后评分中危-2 组)。

至随访终点,全部 49 例患者中 12 例(24.5%)死亡,中位死亡时间为移植后 7(1~36)个月。移植后

100 d的TRM为4.1%(2例);总体移植相关死亡4例(8.2%):特发性肺炎综合征2例,VOD 1例,发热待查1例。复发死亡8例:肺部感染合并呼吸衰竭6例,脑出血1例,多脏器功能衰竭1例。

四、预后因素分析

单因素分析显示,移植前骨髓原始细胞比例 ≥ 0.100 (包括RAEB-2及MDS-AML化疗未达CR患者)、 < 0.100 患者的OS率分别为52.9%和87.5%,差异有统计学意义($P=0.031$)(图1)。化疗未达CR的MDS-AML患者(10例)OS率为50.0%,其余39例患者OS率为82.1%,差异无统计学意义($P=0.141$)(图2)。Bu/ID-Flu组OS率为67.6%(25/37),Bu/ID-Flu联合地西他滨组OS率为100%(12/12),差异无统计学意义($P=0.162$)。不同亚型MDS患者的OS率:RCUD组88.9%,RCMD组87.5%,RAEB-1组100%,RAEB-2组57.1%,MDS-AML组68.2%,差异无统计学意义($P=0.445$)。年龄、造血干细胞来源、

HLA相合与否、供受者性别差异、输入细胞数和GVHD均不是影响OS的危险因素($P > 0.05$)。

讨 论

Bu/Cy方案是MDS患者进行allo-HSCT经典的清髓性预处理方案,但这两个烷化剂组合的不良反较严重,使中老年患者TRM增加、住院时间延长、生活质量降低。Flu是一种嘌呤类似物,能够抑制淋巴细胞增殖,从而抑制免疫系统,促进移植物的植入和恢复造血,并可能减少GVHD发生;Flu还可以协同Bu阻止烷基化诱导损伤DNA的修复,从而诱导肿瘤细胞凋亡,近年来被用于预处理方案中。

常规Bu/Flu方案中的Flu剂量较低,MDS患者的复发率仍然较高,降低了患者的长期生存^[7-8]。本研究中,我们将预处理方案中的Flu剂量增加至200 mg/m²,全部患者均获得供者细胞完全植入,优于文献^[7]的结果。而且造血重建的时间与Bu/Cy和Bu/Flu方案^[9]基本一致。

Slavin等^[3]首先采用以Flu为主的预处理进行HSCT治疗26例恶性血液病患者,结果均获得完全或部分植入且有较好的移植物抗白血病效应,有13例(50%)患者发生中重度GVHD。本组患者II~IV度急性GVHD的发生率相对较低(28.6%),且患者黏膜损伤少,HC及VOD发生率均较低,同时感染容易控制,CMV与EBV再活化的发生率亦不高,TRM与文献^[2]结果基本一致。这说明Bu/ID-Flu方案对靶器官的损伤未明显加重,同时加大Flu剂量可能具有更强的抗白血病活性,降低复发率。

本组MDS患者allo-HSCT后复发率仅3.7%,优于许兰平等^[10]采用Bu/Cy为主方案进行同胞全相合移植的结果(5.26%)。总体复发率16.3%,可能与本组MDS-AML患者比例较高有关。而MDS-AML的复发率达31.8%,与TBI为主的预处理方案复发率为29%~39%^[11-12]相当。而且,复发患者主要是MDS-AML,移植前多未达CR。McClune等^[13]研究认为移植前疾病状态是影响DFS的主要因素。本研究中,移植前未达到CR患者病死率和复发率均显著增加。移植前骨髓原始细胞比例 ≥ 0.100 的患者OS率较低($P < 0.05$);而MDS-AML达CR组与未达CR组OS率分别为83.3%和50.0%。同时,全部12例死亡患者中8例为复发死亡。由此可见,移植前疾病状态是影响患者OS的高危因素。因此,对移植前骨髓原始细胞比例较高的患者(尤其是难治

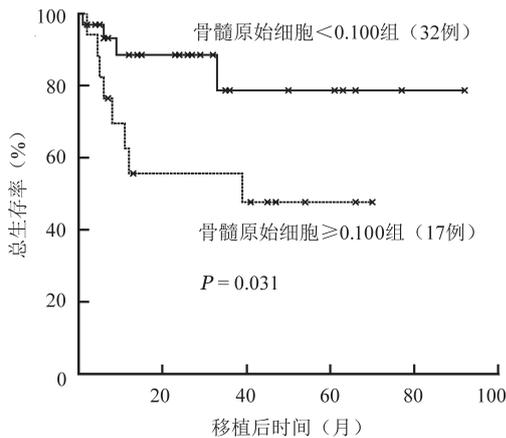
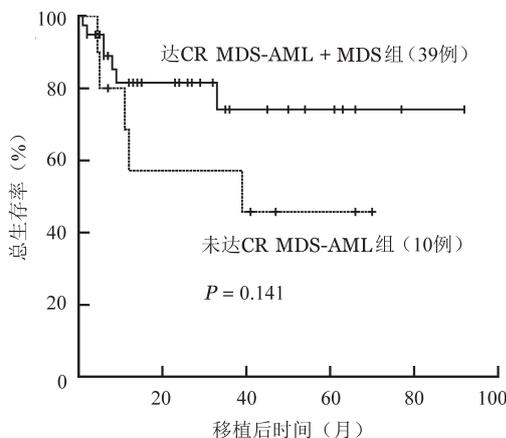


图1 异基因造血干细胞移植前不同疾病状态患者的生存比较



MDS:骨髓增生异常综合征;MDS-AML:MDS转化的急性髓系白血病;CR:完全缓解

图2 化疗未达CR的MDS-AML患者与其他患者(MDS+化疗达CR的MDS-AML)异基因造血干细胞移植后的生存比较

MDS-AML 患者), Bu/ID-Flu 方案仍有待加强, 应尽可能通过联合化疗等方法减轻肿瘤负荷, 以降低移植后复发率。

近期研究发现, 去甲基化药物能够改善 MDS 患者的预后^[14]。本研究中, Bu/ID-Flu 组、Bu/ID-Flu 联合地西他滨组的 OS 率差异无统计学意义 (67.6% 对 100%, $P=0.162$), 可能与 Bu/ID-Flu 联合地西他滨组患者随访时间短有关。因此, Bu/ID-Flu 预处理方案加用地西他滨的疗效仍有待进一步观察。

MDS 有很强的异质性, 多种因素会影响 HSCT 的预后。Deeg 等^[15]认为高龄与治疗相关死亡率和复发率增加相关, Lim 等^[9]研究发现 60 岁以上组的累积复发率高于 50~60 岁组 (41% 对 32%, $P=0.02$), 而 de Witte 等^[16]认为高龄及病程超过 12 个月的患者预后不良。本研究中, 年龄并非影响 OS 的高危因素, 这可能与本组患者发病年龄较低有关, 也提示本方案对不同年龄的 MDS 患者均具有较好的适用性。

许兰平等^[10]采用 allo-HSCT 治疗 30 例 MDS 患者, 难治性贫血/难治性贫血伴环状铁粒幼细胞 (RA/RAS) 患者的 OS 率为 83.33%, 难治性贫血伴原始细胞增多转化型/急性髓系白血病 (RAEB-t/AML) 患者的 OS 率为 66.7%。本组资料显示, 不同亚型 MDS 患者 OS 率差异无统计学意义。这可能与本组患者主要是 RAEB-2、MDS-AML 且危险度分层较高有关。Kröger 等^[17]证实, MDS 只有合并重度骨髓纤维化才会对预后有不良影响。单因素分析显示, 造血干细胞来源、HLA 相合与否、供受者性别差异、输入细胞数和 GVHD 均不是影响 OS 的危险因素。这说明, Bu/ID-Flu 方案对 MDS 各阶段患者都有很好的适用性。

本组病例资料初步表明, Bu/ID-Flu 为主预处理方案进行 allo-HSCT 治疗 MDS 和 MDS-AML 造血功能恢复迅速、植入稳定, 合并症发生率和 TRM 较低。除 MDS-AML 化疗未达 CR 患者外, OS 率较高、复发率较低, 值得进一步扩大临床研究。

参考文献

- [1] Hofmann WK, Koeffler HP. Myelodysplastic syndrome [J]. Annu Rev Med, 2005, 56:1-16.
- [2] Vaughn JE, Scott BL, Deeg HJ. Transplantation for myelodysplastic syndromes 2013 [J]. Curr Opin Hematol, 2013, 20(6): 494-500.
- [3] Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cyto-reduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases [J]. Blood, 1998, 91(3):756-763.
- [4] 赵珺, 任汉云, 邱志祥, 等. 移植前及预处理期间肝功能异常对异基因造血干细胞移植效果的影响 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(2):99-103.
- [5] Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment [J]. Stem Cells Transl Med, 2013, 2(1):25-32.
- [6] Aisa Y, Mori T, Kato J, et al. Validation of NIH consensus criteria for diagnosis and severity-grading of chronic graft-versus-host disease [J]. Int J Hematol, 2013, 97(2):263-271.
- [7] Montillo M, Ricci F, Tedeschi A. Role of fludarabine in hematological malignancies [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2006, 6(9):1141-1161.
- [8] Shapira MY, Resnick IB, Bitan M, et al. Low transplant-related mortality with allogeneic stem cell transplantation in elderly patients [J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 34(2):155-159.
- [9] Lim Z, Brand R, Martino R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(3):405-411.
- [10] 许兰平, 黄晓军, 刘开彦, 等. 异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征 30 例分析 [J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(8): 518-521.
- [11] Runde V, de Witte T, Arnold R, et al. Bone marrow transplantation from HLA- identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome [J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 21(3):255-261.
- [12] Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience [J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 33(8):805-814.
- [13] McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(11):1878-1887.
- [14] Jabbour E, Mathisen MS, Garcia-Manero G, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation versus hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndrome: a retrospective case-control study [J]. Am J Hematol, 2013, 88(3):198-200.
- [15] Deeg HJ, Storer B, Slattery JT, et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome [J]. Blood, 2002, 100(4):1201-1207.
- [16] de Witte T, Brand R, van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory anaemia with matched related and unrelated donors: delay of the transplant is associated with inferior survival [J]. Br J Haematol, 2009, 146(6):627-636.
- [17] Kröger N, Zabelina T, van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis [J]. Haematologica, 2011, 96(2):291-297.

(收稿日期:2014-12-29)

(本文编辑:徐茂强)