

异基因造血干细胞移植治疗 骨髓增生异常综合征的预后因素分析

刘子闲 吕梦楠 王茜茜 翟卫华 庞爱明 马巧玲 杨栋林 何祎 张荣莉
黄勇 魏嘉璘 冯四洲 姜尔烈 韩明哲
中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),天津 300020
通信作者:韩明哲,Email:mzhantj@sina.cn

【摘要】 目的 评价异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的疗效,并分析预后相关因素。**方法** 回顾性分析2010年1月至2018年3月接受allo-HSCT治疗的165例MDS患者,主要观察患者总体生存(OS)率、无病生存(DFS)率、复发率及非复发死亡率(NRM),并分析影响预后的危险因素。**结果** 全部165例患者中,男105例,女60例,3年OS、DFS率分别为72.5%(95% CI 64.9%~80.1%)、67.4%(95% CI 59.2%~75.6%),3年累积复发率为12.1%(95% CI 7.0%~18.6%),NRM为20.4%(95% CI 14.2%~27.6%)。多因素分析显示,allo-HSCT合并症指数(HCT-CI)是影响OS的独立危险因素($P=0.042$, $HR=2.094$, 95% CI 1.026~4.274)。对于难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)及转化为急性髓系白血病(sAML)患者,移植前应用化疗或去甲基化治疗对总体OS无影响[(67.0±7.5)%对(57.7±10.9)% , $\chi^2=0.025$, $P=0.874$]。**结论** allo-HSCT是治疗MDS的有效手段,非复发死亡是影响生存的主要原因。移植前化疗或去甲基化治疗或许不能使RAEB和sAML患者获益。

【关键词】 造血干细胞移植; 骨髓增生异常综合征; 危险因素

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.007

Outcomes and prognostic factors of myelodysplastic syndrome patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Liu Zixian, Lyu Mengnan, Wang Qianqian, Zhai Weihua, Pang Aiming, Ma Qiaoling, Yang Donglin, He Yi, Zhang Rongli, Huang Yong, Wei Jialin, Feng Sizhou, Jiang Erlie, Han Mingzhe
Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Han Mingzhe, Email: mzhantj@sina.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the outcomes and prognostic factors of myelodysplasia syndrome (MDS) patients who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** 165 cases of MDS who underwent allo-HSCT from Jan. 2010 to Mar. 2018 were analyzed retrospectively, focusing on the overall survival (OS), disease free survival (DFS), relapse, non-relapse mortality (NRM) and their related risk factors. **Results** Of all the 165 cases, 105 were male and 60 were female. The 3-year OS and DFS rate were 72.5% (95% CI 64.9%–80.1%) and 67.4% (95% CI 59.17%–75.63%), respectively. The 3-year cumulative incidence of relapse and NRM were 12.11% (95% CI 7.03%–18.65%) and 20.44% (95% CI 14.15%–27.56%), respectively. HCT-comorbidity index ($P=0.042$, $HR=2.094$, 95% CI 1.026–4.274) was identified as independent risk factor for OS by the multivariate analysis. Intensive chemotherapy before HSCT or hypomethylation agents treatment had no effects on OS [(67.0±7.5)% vs (57.7±10.9)% , $\chi^2=0.025$, $P=0.874$]. **Conclusions** allo-HSCT is a promising means for MDS, and NRM is the major cause of treatment failure. MDS with refractory anemia with excess blasts and secondary acute myeloid leukemia patients may not benefit from intensive chemotherapy or hypomethylation agents treatment before HSCT.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Myelodysplastic syndromes; Risk factors

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.007

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性髓系肿瘤,临床特征包括病态造

血、三系减少和高风险向急性髓系白血病(AML)转化^[1]。allo-HSCT是目前唯一可能治愈MDS的手段,降低复发率、减少移植相关并发症的发生是决定移植成败的两个重要因素^[2-4]。如何选择移植时机,降低风险以达到最大获益是目前亟待解决的问题^[5-6]。我们对2010年1月至2018年3月期间165例行allo-HSCT的MDS患者进行回顾性分析,评估allo-HSCT疗效并探讨预后相关的危险因素。

病例与方法

1. 病例:以2010年1月至2018年3月于中国医学科学院血液病医院行allo-HSCT的165例MDS患者为研究对象。男105例,女60例,中位年龄40(4~63)岁,<50岁141例(85.5%),≥50岁24例(14.5%)。采用WHO(2008)标准进行诊断和分型:移植前诊断难治性贫血(RA)3例,难治性贫血伴环形铁粒幼红细胞(RARS)1例,难治性贫血伴多系发育异常(RCMD)36例,难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)-1 30例,RAEB-2 69例,MDS未分类(MDS-U)4例,低增生性MDS(hypo-MDS)3例,MDS伴骨髓纤维化2例,MDS-阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)综合征1例,儿童难治性贫血减少(RCC)5例;11例患者移植前转化为AML(sAML)。其中161例患者资料完整,采用修订的国际预后积分系统(IPSS-R)进行细胞遗传学预后分组:预后非常好+好94例(58.4%)、预后中等41例(25.5%)、预后差+非常差26例(16.1%)。27例(16.4%)患者为单体核型。151例资料完整原发性MDS患者IPSS-R预后分组:低危组15例(9.9%)、中危组39例(25.8%)、高危组41例(27.2%)、极高危组56例(37.1%)。移植前allo-HSCT合并症指数(HCT-CI)分组:138例(83.6%)HCT-CI<3分,27例(16.4%)HCT-CI≥3分。

2. 移植前治疗:165例患者中,34例(20.6%)移植前未治疗,68例(41.2%)患者接受免疫抑制治疗,16例(9.7%)接受化疗,29例(17.6%)接受去甲基化治疗,18例(10.9%)接受化疗及去甲基化联合治疗。

3. 供者及干细胞来源:亲缘供者157例、无关供者8例;供受者HLA全相合114例,其中亲缘全相合106例,无关全相合8例;供受者HLA不全相合51例,均为亲缘不全相合。供受者性别:女供男48例(29.1%)、男供女38例(25.0%)、男供男58例(35.1%)、女供女21例(12.7%);外周血干细胞

移植(PBSCT)153例,骨髓移植(BMT)11例,BMT+PBSCT 1例。回输单个核细胞中位数为 $8.0(2.0 \sim 17.0) \times 10^8/\text{kg}$,回输CD34⁺细胞中位数为 $2.0(0.3 \sim 7.9) \times 10^6/\text{kg}$ 。确诊至移植中位时间为150(30~6 705)d。

4. 预处理方案:所有患者均接受白消安(Bu)+环磷酰胺(Cy)为基础的改良清髓性预处理方案。无关供者及亲缘不全相合移植患者加用兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG) $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times (3 \sim 4) \text{ d}$ 。以低剂量肝素钠和丹参注射液预防肝静脉闭塞病。

5. 移植抗宿主病(GVHD)防治:采用环孢素A或者他克莫司联合短疗程甲氨蝶呤±霉酚酸酯(MMF)预防GVHD。GVHD分级采用西雅图标准。

6. 随访和定义:采用门诊及电话随访。随访截止日期为2018年7月31日。主要观察终点及定义:粒细胞植入(中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续3 d,第1天为植入时间)、血小板植入(无血小板输注情况下血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续7 d,第1天为植入时间)、总生存(OS)时间(从移植日开始至死亡或末次随访)、无病生存(DFS)时间(从移植日开始至复发、患者死亡或末次随访)、复发时间(从移植日到骨髓原始细胞比例 $\geq 5\%$)、非复发死亡时间(从移植日到非复发死亡时间或末次随访)。

7. 统计学处理:采用SPSS 23.0及R 3.5.1软件进行数据分析。连续变量采用Kruskal-Wallis检验进行比较,组内两两比较采用Bonferroni法对P值进行校正。复发及非复发死亡累积发生率采用竞争风险模型分析,Gray检验比较组间差异;OS、DFS采用Kaplan-Meier曲线进行描述,组间比较应用Log-rank检验。将单因素分析 $P < 0.20$ 的因素纳入Cox回归模型进行多因素分析。双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 造血重建:粒细胞植入的中位时间为13.5(10~23)d,2例患者未获得植入。血小板植入的中位时间为17(8~106)d,11例患者未获得植入。4例未获血小板植入患者回输干细胞,其中3例回输后获得植入。

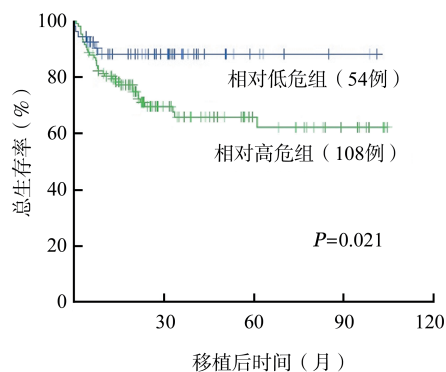
2. GVHD发生情况:共有76例(46.1%)患者发生急性GVHD(aGVHD),中位发生时间为移植后33(10~100)d,累积发生率为47.88%(95% CI 47.59%~48.17%)。其中II~IV度aGVHD共47例

(28.5%), III ~ IV度aGVHD共24例(14.5%)。共有59例(35.76%)患者发生慢性GVHD(cGVHD),中位发生时间为移植后6.0(3.3 ~ 23.0)个月,累积发生率为46.59%(95% CI 45.08% ~ 48.10%)

3. 生存情况:中位随访687(9 ~ 3 130)d,共125例存活,其中118例为无病生存。40例死亡,死于复发8例;非复发死亡32例,其中2例死于cGVHD,6例死于器官功能衰竭,2例死于脑卒中,8例死于感染,其余14例死于aGVHD。移植后3年OS率为72.5%(95% CI 64.9% ~ 80.1%),DFS率为67.4%(95% CI 59.2% ~ 75.6%),累积复发率为12.1%(95% CI 7.0% ~ 18.6%),非复发死亡率(NRM)为20.4%(95% CI 14.1% ~ 27.6%)。

4. 基于IPSS-R的危险度分层对于预后影响:依据IPSS-R预后分组,将极低危险组、低危组和中危组归为相对低危组,合计54例;将IPSS-R高危组、极高危组与sAML患者归为相对高危组,合计108例。相对高危组患者OS率明显低于相对低危组[62.1%(95% CI 50.3% ~ 73.8%)对88.2%(95% CI 79.4% ~ 98.0%)], $\chi^2 = 5.307, P = 0.021$](图1),累积复发率明显高于相对低危组[19.46%(95% CI 10.10% ~ 28.83%)对1.85%(95% CI 1.78% ~ 5.48%)], $P = 0.020$ 。其中预后不良染色体核型(包括IPSS-R预后差及极差核型、单体核型)及移植前骨髓原始细胞比例 $\geq 5\%$ 为影响患者OS的预后不良因素。移植前ANC、HGB、PLT均对患者OS无明显影响(表1)。

5. 移植前患者状态对预后的影响:移植前HCT-CI评分小于3分的患者共138例,大于等于3分的患者共27例。HCT-CI < 3分的患者一般状况



相对高危组:转为急性髓系白血病及修订版国际预后积分系统(IPSS-R)高危、极高危组;相对低危组:IPSS-R低危、中危组

图1 162例不同危险度分层骨髓增生异常综合征患者异基因造血干细胞移植后总生存曲线

良好,OS率显著高于HCT-CI ≥ 3 分的患者[(72.9 \pm 5.1)%对(55.3 \pm 10.3)%], $\chi^2 = 5.454, P = 0.020$ 。移植时年龄、血清铁蛋白对OS无明显影响(表1)。

6. 供者选择对预后的影响:供受者HLA相合与不全相合组OS率差异无统计学意义,供者年龄35岁以下组与35岁以上(包括35岁)OS率差异无统计学意义(表1)。

表1 影响骨髓增生异常综合征患者造血干细胞移植后总生存的单因素分析

| 因素 | 例数 | 总生存率(%) | P值 |
|---------------------------|-----|-----------------|-------|
| IPSS-R分层 ^a | | | 0.042 |
| 非常好+好+中等 | 135 | 75.0 \pm 4.3 | |
| 差+非常差 | 26 | 60.2 \pm 9.8 | |
| 单体核型 ^a | | | 0.046 |
| 是 | 27 | 60.2 \pm 9.9 | |
| 否 | 134 | 75.3 \pm 4.3 | |
| 骨髓原始细胞比例 | | | 0.016 |
| <5% | 90 | 81.2 \pm 4.6 | |
| $\geq 5\%$ | 75 | 54.8 \pm 8.7 | |
| HCT-CI | | | 0.020 |
| <3分 | 138 | 72.9 \pm 5.1 | |
| ≥ 3 分 | 27 | 55.3 \pm 10.3 | |
| 患者年龄 | | | 0.168 |
| <50岁 | 141 | 71.6 \pm 0.5 | |
| ≥ 50 岁 | 24 | 54.4 \pm 12.7 | |
| 铁蛋白 | | | 0.236 |
| <1 000 μ g/L | 83 | 76.0 \pm 5.6 | |
| $\geq 1 000$ μ g/L | 75 | 70.1 \pm 5.8 | |
| ANC | | | 0.730 |
| <0.8 $\times 10^9$ /L | 88 | 73.0 \pm 5.5 | |
| $\geq 0.8 \times 10^9$ /L | 73 | 73.2 \pm 5.8 | |
| HGB | | | 0.281 |
| <80 g/L | 73 | 67.9 \pm 6.3 | |
| ≥ 80 g/L | 91 | 75.7 \pm 5.1 | |
| PLT | | | 0.486 |
| <50 $\times 10^9$ /L | 104 | 70.4 \pm 5.0 | |
| $\geq 50 \times 10^9$ /L | 60 | 75.9 \pm 6.5 | |
| 供者年龄 | | | 0.819 |
| <35岁 | 68 | 74.3 \pm 5.9 | |
| ≥ 35 岁 | 92 | 72.8 \pm 5.2 | |
| HLA相合 | | | 0.563 |
| 全相合 | 116 | 69.4 \pm 5.6 | |
| 不全相合 | 49 | 73.9 \pm 6.6 | |

注:IPSS-R:修订的国际预后积分系统;HCT-CI:造血干细胞移植合并症指数。^a161例患者有染色体核型资料

将年龄、HCT-CI、单体核型、IPSS-R分层、骨髓原始细胞比例等单因素分析中 $P < 0.20$ 的因素(IPSS-R危险度分层不重复纳入)纳入多因素分析,仅HCT-CI($P = 0.042, HR = 2.094, 95\% CI 1.026 \sim 4.274$)为影响MDS移植患者OS的独立危险因素

(表2)。进一步研究发现, HCT-CI显著影响患者NRM, HCT-CI \geq 3分与HCT-CI $<$ 3分的患者NRM分别为(40.77 \pm 10.50)%、(19.41 \pm 4.55)% ($P=0.005$)。

表2 影响骨髓增生异常综合征患者造血干细胞移植后总生存的多因素分析

| 因素 | P值 | HR值 | 95% CI |
|------------------|-------|-------|---------------|
| HCT-CI \geq 3分 | 0.042 | 2.094 | 1.026 ~ 4.274 |
| 原始细胞比例 \geq 5% | 0.093 | 1.825 | 0.904 ~ 3.683 |
| 单体核型 | 0.583 | 1.343 | 0.469 ~ 3.852 |
| IPSS-R核型差+非常差 | 0.443 | 1.508 | 0.528 ~ 4.303 |
| 年龄 \geq 50岁 | 0.325 | 0.664 | 0.294 ~ 1.499 |

注: IPSS-R: 修订的国际预后积分分系统; HCT-CI: 造血干细胞移植合并症指数

7. 移植前治疗对RAEB及sAML患者预后的影响: RAEB及sAML患者共计110例, 其中移植前接受化疗/去甲基化治疗患者(强化治疗组)共57例, 53例移植前行免疫抑制及对症支持治疗(非强化治疗组), 前者治疗前骨髓原始细胞比例为7.50% (95% CI 9.01% ~ 11.50%), 后者骨髓原始细胞比例为10.00% (95% CI 7.27% ~ 10.21%), 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.760, P=0.385$)。两组之间OS率 [(67.0 \pm 7.5)% 对 (57.7 \pm 10.9)% , $\chi^2=0.025, P=0.874$] 及DFS率 [(65.5 \pm 0.75)% 对 (59.5 \pm 11.1)% , $\chi^2=0.290, P=0.590$] 差异无统计学意义。引入年龄、HCT-CI、核型、原始细胞比例等变量进行校正, 发现移植前是否接受化疗/去甲基化治疗并不影响OS ($P=0.754, HR=1.134, 95\% CI 0.513 \sim 2.506$)。

57例患者化疗/去甲基化治疗后, 33例达骨髓缓解(强化治疗后CR), 24例未缓解(强化治疗后NR), 移植后疗效分析显示, 强化治疗后CR组、强化治疗后NR组、非强化治疗组OS率分别为(71.7 \pm 10.1)%、(31.4 \pm 22.8)%、(67.0 \pm 7.5)% ($P=0.63$), 累积复发率分别为(24.39 \pm 9.82)%、(33.22 \pm 10.91)%、(9.77 \pm 6.53)% ($P=0.03$), NRM分别为(10.02 \pm 5.62)%、(43.24 \pm 24.93)%、(30.23 \pm 7.34)% ($P=0.14$); 强化治疗后NR组OS率较低, 非强化治疗组累积复发率显著降低, 三组之间NRM无统计学差异, 但强化治疗后CR组NRM较低。三组患者移植前HCT-CI \geq 3分的患者比例无明显差异 ($\chi^2=1.486, P=0.223$), 但强化治疗后CR组患者血常规指标较好(表3), 经两两比较, 该组患者ANC明显高于强化治疗后NR组(调整后 $P=0.031$), HGB明显高于

非强化治疗组(调整后 $P=0.001$), 血小板计数明显高于其他两组(对强化治疗后NR组, 调整后 $P=0.001$; 对非强化治疗组, 调整后 $P=0.036$)。

表3 RAEB及sAML患者移植前血常规特征[M(范围)]

| 组别 | 例数 | 移植前血常规 | | |
|------------|----|------------------------|--------------|------------------------|
| | | ANC($\times 10^9/L$) | HGB(g/L) | PLT($\times 10^9/L$) |
| 强化治疗后CR组 | 33 | 1.01(0.02 ~ 3.85) | 95(57 ~ 136) | 84(4 ~ 286) |
| 强化治疗后NR组 | 24 | 0.37(0.08 ~ 3.55) | 84(57 ~ 93) | 28(2 ~ 103) |
| 非强化治疗组 | 53 | 0.91(0.01 ~ 8.94) | 66(51 ~ 133) | 32(3 ~ 326) |
| χ^2 值 | | 7.685 | 13.551 | 13.525 |
| P值 | | 0.021 | 0.001 | 0.001 |

注: RAEB: 难治性贫血伴原始细胞增多; sAML: 继发性急性髓系白血病; CR: 骨髓缓解; NR: 未缓解

讨 论

对于MDS, 无论是化疗还是去甲基化治疗, 均只能改善临床症状, 延长患者生命^[7], 而allo-HSCT是目前唯一可能治愈的手段^[8]。然而较高的移植相关死亡率(TRM)制约着allo-HSCT在MDS中的应用, 尽管减低剂量预处理等措施的应用降低了TRM, 移植仍为高风险的治疗措施。选择适合的患者及恰当的移植时机应从疾病状态和患者状态两方面进行评估。

IPSS-R评分系统主要包含原始细胞比例、染色体核型及血细胞减少三方面, 广泛应用于MDS患者预后评估^[9], 并且IPSS-R与MDS患者allo-HSCT生存时间有密切相关^[10-11]。IPSS-R低危+中危组患者OS率为88.2% (95% CI 79.4% ~ 98.0%)。以往报道显示染色体核型显著影响患者预后^[7,12-14], 尤其单体核型患者复发率高^[15-16]。本研究中IPSS细胞遗传学预后差+非常差及单体核型患者复发率较高, 与文献^[17-18]报道一致, 这提示我们对于此类患者移植后需加强监测, 但对于如何克服以上不良的遗传学因素仍需进一步研究。

鉴于研究显示, 原始细胞比例 $<$ 5%的患者OS率较高^[19], 有学者建议通过移植前治疗降低肿瘤负荷来提高疗效, 对于骨髓原始细胞比例 $>$ 10%的患者行桥接治疗降低肿瘤负荷^[8,20], 但RAEB及sAML患者是否需要接受移植前化疗/去甲基化治疗等降低肿瘤负荷的治疗尚缺乏前瞻性研究证据。Kako等^[21]比较了移植前采用支持治疗/免疫抑制剂/小剂量化疗等低强度的桥接治疗与采用AML化疗方案/去甲基化药物等强度的桥接治疗, 发现两组生存无

明显差异。我们的结果显示移植前接受化疗或去甲基化治疗的患者治疗与直接移植的患者相比OS率无明显差异,与之类似。进一步分析3组患者复发及非复发死亡情况可以发现,强化治疗组累积复发率高于非强化治疗组患者。但是这种差异是由于疗效还是由于化疗/去甲基化治疗“选择”出了对治疗不敏感的患者群体所致尚有争议^[12]。化疗/去甲基化治疗可清除药物敏感的克隆亚群,而复发时恶性程度更高的亚克隆往往成为优势克隆^[23-24]。Jacoby等^[25]研究证明,MDS移植后复发常伴克隆演进,且移植前治疗或可影响这一过程。因此我们推测,化疗/去甲基化治疗清除了对药物敏感的克隆亚群,使得耐药克隆比例增加,这可能是导致复发率增高的原因之一,但仍需进一步研究证实这一推测。强化治疗后CR组患者NRM较低,但三组患者HCT-CI无明显差异,可能与治疗后CR组血象的明显改善有关。以上结果提示,RAEB及sAML患者或许并不能从化疗或去甲基化药物等桥接治疗中获益。

本组患者死亡原因主要为非复发死亡,且NRM高于累积复发率,提示移植前仍需仔细评估患者一般情况,改良预处理方案,加强移植后并发症的管理。本组50岁以上患者OS率低于50岁以下患者,但差异无统计学意义,提示移植年龄可以放宽。老年患者或可从减低剂量预处理方案中获益^[26-27]。有报道显示铁过载影响移植疗效^[28-29],提示移植前输血依赖患者应规律进行去铁治疗,并选择合适的移植时机。HCT-CI可作为预测移植后NRM的有效工具^[30],本组HCT-CI ≥ 3 分患者NRM显著增高,提示对伴有其他器官合并症的患者应选择适合的预处理方案,积极促进免疫功能恢复,加强支持治疗及移植后并发症的管理^[31]。

综上,allo-HSCT是治疗MDS的有效手段,HCT-CI ≥ 3 分为影响生存的独立危险因素。疾病相关因素中IPSS-R危险度分层、染色体核型及移植前原始细胞比例影响移植疗效。HCT-CI评分可作为移植相关死亡的重要预测指标。RAEB及sAML患者或许并不能从化疗或去甲基化药物等治疗中获益。

参考文献

- [1] Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance[J]. *Blood*, 2013, 122(25):4021-4034. DOI: 10.1182/blood-2013-09-381665.
- [2] 张苏东, 冯四洲. 异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综

- 合征研究进展[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5):432-436. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.019.
- [3] Yucel OK, Saliba RM, Rondon G, et al. Cytogenetics and comorbidity predict outcomes in older myelodysplastic syndrome patients after allogeneic stem cell transplantation using reduced intensity conditioning [J]. *Cancer*, 2017, 123(14):2661-2670. DOI: 10.1002/cncr.30632.
- [4] Wilson A, Laurenti E, Oser G, et al. Hematopoietic stem cells reversibly switch from dormancy to self-renewal during homeostasis and repair[J]. *Cell*, 2008, 135(6):1118-1129. DOI: 10.1016/j.cell.2008.10.048.
- [5] Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(7):838-874.
- [6] Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(1):60-87.
- [7] Fenau P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(3):223-232. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8.
- [8] de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129(13):1753-1762. DOI: 10.1182/blood-2016-06-724500.
- [9] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 120(12):2454-2465. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
- [10] Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R [J]. *Blood*, 2014, 123(15):2333-2342. DOI: 10.1182/blood-2013-12-542720.
- [11] Scheid C, de Wreede L, van Biezen A, et al. Validation of the revised IPSS at transplant in patients with myelodysplastic syndrome/transformed acute myelogenous leukemia receiving allogeneic stem cell transplantation: a retrospective analysis of the EBMT chronic malignancies working party [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(11): 1519-1525. DOI: 10.1038/bmt.2017.171.
- [12] Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R [J]. *Blood*, 2014, 123(15):2333-2342. DOI: 10.1182/blood-2013-12-542720.
- [13] Koenecke C, Göhring G, de Wreede LC, et al. Impact of the revised International Prognostic Scoring System, cytogenetics and monosomal karyotype on outcome after allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndromes: a retrospective multicenter study of the European Society of Blood and Marrow Transplantation [J]. *Haematologica*, 2015, 100(3):400-408. DOI: 10.3324/haematol.2014.116715.

- [14] Gauthier J, Damaj G, Langlois C, et al. Contribution of Revised International Prognostic Scoring System cytogenetics to predict outcome after allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy [J]. *Transplantation*, 2015, 99 (8): 1672- 1680. DOI: 10.1097/TP.0000000000000649.
- [15] Pasquini MC, Zhang MJ, Medeiros BC, et al. Hematopoietic cell transplantation outcomes in monosomal karyotype myeloid malignancies [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (2): 248-257. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.024.
- [16] Deeg H J, Scott B L, Fang M, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS [J]. *Blood*, 2012, 120(7):1398-1408. Epub 2012/07/07. Doi: 10.1182/blood-2012-04-423046.
- [17] Koenecke C, Göhring G, de Wreede LC, et al. Impact of the revised International Prognostic Scoring System, cytogenetics and monosomal karyotype on outcome after allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndromes: a retrospective multicenter study of the European Society of Blood and Marrow Transplantation [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (3):400- 408. DOI: 10.3324/haematol.2014.116715.
- [18] Deeg HJ, Scott BL, Fang M, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS [J]. *Blood*, 2012, 120(7):1398-1408. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423046.
- [19] 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. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 21 (3):255-261. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701084.
- [20] Brierley CK, Steensma DP. Allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes: does pretransplant clonal burden matter? [J]. *Curr Opin Hematol*, 2016, 23 (2):167- 174. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000217.
- [21] Kako S, Kanda Y, Kato J, et al. The bridge treatment selected at the decision for transplantation did not affect the outcomes in patients with MDS [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35 (3):341-349. DOI: 10.1002/hon.2276.
- [22] Prébet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (24):3322- 3327. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.8135.
- [23] da Silva-Coelho P, Kroeze LI, Yoshida K, et al. Clonal evolution in myelodysplastic syndromes [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15099. DOI: 10.1038/ncomms15099.
- [24] Berger G, Kroeze LI, Koorenhof- Scheele TN, et al. Early detection and evolution of preleukemic clones in therapy-related myeloid neoplasms following autologous SCT [J]. *Blood*, 2018, 131(16):1846-1857. DOI: 10.1182/blood-2017-09-805879.
- [25] Jacoby MA, Duncavage EJ, Chang GS, et al. Subclones dominate at MDS progression following allogeneic hematopoietic cell transplant [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (5) pii: 98962. DOI: 10.1172/jci.insight.98962.
- [26] Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(21):2662-2670. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.8652.
- [27] Zhang ZH, Lian XY, Yao DM, et al. Reduced intensity conditioning of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients older than 50 years of age: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143 (9):1853- 1864. DOI: 10.1007/s00432-017-2429-z.
- [28] Leitch HA, Chan C, Leger CS, et al. Improved survival with iron chelation therapy for red blood cell transfusion dependent lower IPSS risk MDS may be more significant in patients with a non-RARS diagnosis [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(11):1380-1386. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.08.001.
- [29] Armand P, Kim HT, Rhodes J, et al. Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (6):852-860. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.09.006.
- [30] Sorror ML. Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010:237-247. DOI: 10.1182/asheducation-2010.1.237.
- [31] Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (27):4246- 4254. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.7865.

(收稿日期:2018-10-12)

(本文编辑:刘爽)