

异基因造血干细胞移植治疗骨髓纤维化研究进展

张利宁 陈欣 冯四洲

Advances in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis Zhang Lining, Chen Xin, Feng Sizhou
Corresponding author: Feng Sizhou, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: sizhoufeng@medmail.com.cn

原发性骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)是一种克隆性骨髓增殖性疾病,主要见于中老年人。其特点为骨髓纤维化,脾脏肿大,外周血出现幼稚红细胞、幼稚粒细胞。而其他骨髓增殖性疾病如真性红细胞增多症(PV)或原发性血小板增多症(ET)并发的骨髓纤维化,称为Post-PV/ET MF。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一可能治愈MF的方法。本文就MF患者的移植适应证、影响移植疗效的因素、移植后微小残留病(MRD)监测和复发的治疗等研究进展进行如下综述。

一、移植适应证

MF患者的预后差异极大,确诊后应根据国际预后积分系统(IPSS)、动态国际预后积分系统(DIPSS)及DIPSS-plus(表1)进行预后分组。IPSS分组:低危(0分)、中危-1(1分)、中危-2(2分)、高危(≥ 3 分);DIPSS分组:低危(0分)、中危-1(1或2分)、中危-2(3或4分)、高危(5或6分);DIPSS-plus分组:低危(0分)、中危-1(1分)、中危-2(2或3分)、高危(4~6分)。

目前研究证实,按IPSS、DIPSS、DIPSS-plus分期为中危-2及高危组的MF患者,中位总生存(OS)时间 < 5 年,如有合适供者,应尽早行allo-HSCT^[1]。Kröger等^[2]比较了438例原发性MF患者接受allo-HSCT或传统治疗的疗效差异,结果显示,DIPSS低危组患者接受两种方式治疗后5年OS率分别为69%、95%,中危-1组分别为52%、77%,中危-2组分别为50%、41%,高危组分别为32%、11%。与传统治疗相比,低危组患者allo-HSCT的死亡相对危险度(RR)为5.6($P=0.005$),而中危-1组为1.6($P=0.190$),中危-2组为0.55($P=0.005$),高危组为0.37($P=0.001$)。由此可以看出,低危组患者明显获益于传统治疗,而中危-2组、高危组患者明显获益于

表1 国际预后积分系统(IPSS)和动态国际预后积分系统(DIPSS)

预后因素	IPSS 积分	DIPSS 积分	DIPSS-plus 积分
年龄 > 65 岁	1	1	1
躯体症状	1	1	1
HGB < 100 g/L	1	2	1
WBC $> 25 \times 10^9$ /L	1	1	1
外周血原始细胞比例 $\geq 1\%$	1	1	1
PLT $< 100 \times 10^9$ /L			1
需要红细胞输注			1
预后不良染色体核型			1

注:预后不良染色体核型包括:复杂核型或涉及+8、-7/7q-、i(17q)、-5/5q-、12p-、Inv(3)或11q23重排的单个或2个异常

allo-HSCT。因此,低危组患者应首选传统治疗,中危-2及高危组患者应首选allo-HSCT。而对于中危-1组患者,欧洲骨髓移植组织(EBMT)/欧洲白血病网(ELN)工作组建议:如果该组患者伴有以下危险因素:输血依赖、外周血原始细胞 $> 2\%$ 或具有DIPSS-plus评分系统中的不良染色体核型,如有合适供者,也应行allo-HSCT治疗^[3]。此外,有研究证实伴有ASXL1突变或JAK2、CALR、MPL突变阴性的MF患者,病程进展快,生存期短^[4],因此,EBMT/ELN工作组建议这类患者也宜尽早行allo-HSCT^[3]。

二、影响患者移植疗效的因素

(一)患者因素

1. 年龄:近年来,由于减剂量预处理(RIC)方案的应用、支持治疗的改善,越来越多的老年患者也适合行allo-HSCT。Samuelson等^[5]对30例年龄60~78岁MF患者行allo-HSCT,移植后3年OS、无进展生存(PFS)率分别可达45%、40%。Gupta等^[6]回顾性分析了233例MF患者allo-HSCT后疗效,结果显示年龄 > 60 岁者与41~60岁者比较,OS和PFS率差异均无统计学意义(P 值分别为0.171和0.940)。此外,Rondelli等^[7]在MPD-RC 101前瞻性研究中也发现MF患者移植后的OS率与年龄无关。所以,高龄不是MF患者行allo-HSCT的绝对禁忌证。

2. 危险度分层:MF患者的危险度分层与allo-HSCT疗效明显相关,危险度越低,疗效越好。Scott等^[8]报道了170例MF患者allo-HSCT疗效,DIPSS低危、中危-1、中危-2和高危组患者移植后6年OS率分别为80%、67%、54%、38%。与低危组患者相比,高危组患者移植后死亡和非复发死亡(NRM)的危险度(HR)分别为4.11($P=0.008$)、3.41($P=$

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.020

基金项目:国家科技支撑项目(2013BAI01B09);中华医学会临床医学科研专项资金(16010130629);天津市应用基础与前沿技术计划(14JCZDJC33000)

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

通信作者:冯四洲,Email:sizhoufeng@medmail.com.cn

0.030)。同样, Ditschkowski等^[9]的研究也支持这一观点。该研究中, DIPSS低危组患者移植后5年OS率明显高于中危-1、中危-2/高危组患者(76%、48%对38%, $P=0.014$)。因此, MF患者在疾病早期allo-HSCT疗效较好。

3. 共患病: 与其他疾病一样, MF患者的共患病对allo-HSCT疗效也有影响。Scott等^[8]发现共患病指数(HCT-CI)高的患者移植后总病死率($P=0.040$)、NRM率($P=0.020$)均较高。此外, Kerbaux等^[10]对行allo-HSCT的104例MF患者研究发现, HCT-CI是影响患者移植后OS的独立预后因素。Ditschkowski等^[9]的研究也得出类似结论。因此, 患者的共患病也是影响allo-HSCT疗效的重要因素, HCT-CI高的患者疗效较差。

4. 基因突变: JAK2、CALR和MPL突变是MF的三个特征性基因突变, 不少研究证实伴有这类基因突变的患者allo-HSCT疗效往往较好。Kröger等^[11]研究了103例MF患者的allo-HSCT疗效, 其中59例伴有JAK2 V617F突变, 结果发现JAK2突变组患者移植后3年无病生存(DFS)率(56%对34%, $P=0.040$)、5年OS率(76%对42%, $P=0.010$)均较高。同样, Alchalby等^[12-13]先后分析了139例、150例MF患者资料, 也发现伴有JAK2 V617F突变的患者移植后OS率较高。因此, 具有JAK2突变的MF患者allo-HSCT预后较好。此外, Panagiota等^[14]分析了133例MF患者allo-HSCT疗效, 发现伴有CALR突变者移植后4年OS率较无CALR突变者高(82%对56%, $P=0.043$); 进一步分析还发现伴有CALR突变的患者预后最好, 伴MPL或JAK2突变者次之, 而不伴有这三种突变者预后最差。因此, CALR突变也是allo-HSCT预后良好的标志。

5. MF严重程度: 目前研究证实MF严重程度与患者allo-HSCT疗效明显相关, MF越严重, 疗效越差。Alchalby等^[13]采用allo-HSCT治疗97例MF-3级患者和50例MF≤2级患者, 结果发现MF-3级患者移植后OS较差($HR=2.85$, $P=0.007$)。Kerbaux等^[10]的研究也证实这一观点。此外, Kröger等^[15]发现allo-HSCT后纤维化恢复程度对移植预后也有明显影响。该研究分析了57例MF患者的移植疗效, 其中41例患者MF-3级, 结果发现95%患者移植成功植活, 且移植后100 d MF≤1级的患者5年OS率明显高于MF>1级者(96%对57%, $P=0.040$)。由此可见, MF严重程度是影响allo-HSCT疗效的重要因素, 且allo-HSCT后纤维化迅速恢复者可能预后较好。

(二) 供者因素

1. 供者来源: MF患者行allo-HSCT应首选HLA匹配同胞供者(MSD)移植。Gupta等^[6]对233例原发性MF患者资料进行分析, 其中MSD移植79例, HLA匹配无关供者(MUD)移植104例, HLA部分匹配/不匹配无关供者移植50例, 结果发现MSD移植患者5年OS率较高(56%、48%对34%, $P=0.002$), NRM较低($P<0.001$)。此外, Rondelli等^[7]在MPD-RC 101前瞻性研究中比较了32例MSD移植和34例MUD移植的疗效差异, 发现前者植入失败率较低(3%对

24%, $P<0.001$), OS率较高(75%对32%, $P<0.001$)。Robin等^[16]的研究也得出类似结论。可以看出, MSD移植可以减少植入失败发生, 改善移植预后。因此MSD是最佳供者来源。

对于缺乏MSD的MF患者, MUD或半倍体移植是有效的治疗选择。多项研究发现MSD和MUD移植疗效相当^[11,17-19]。Ballen等^[18]报道了289例MF患者的移植结果, 其中162例患者接受MSD移植, 101例接受MUD移植, 余26例接受HLA不匹配的亲缘供者移植, 结果显示三组患者移植后5年OS率差异无统计学意义(37%对30%对40%, $P=0.940$)。此外, Bregante等^[20]分析了95例MF患者资料, 发现MUD和半倍体移植疗效在近些年明显改善。该研究中, 2011年至2014年接受MUD移植或半倍体移植患者的OS率高于2000年至2010年接受同种治疗的患者(69%对21%, $P=0.020$)。因此, 对于缺乏MSD的患者, 也可采用MUD或半倍体移植替代治疗。

2. 造血干细胞来源: 多项研究发现外周血干细胞移植(PBSCT)比骨髓移植(BMT)更有利于植入, 因此, EBMT/ELN工作组建议MF患者首选PBSCT^[3]。Kerbaux等^[10]比较了104例MF患者PBSCT或BMT的疗效差异, 发现PBSCT组患者植入快, 中性粒细胞植入时间早于BMT组患者5.7 d ($P=0.002$)。Anasetti等^[21]分析了273例PBSCT和278例BMT患者资料, 发现两组患者移植后OS率相当(51%对46%, $P=0.290$), 但PBSCT组患者移植失败率明显较低(3%对9%, $P=0.002$)。因此, MF患者应首选allo-PBSCT。

脐血移植(UCBT)存在植入延迟、植入失败率高等问题, 其临床应用受到限制。Murata等^[22]发现UCBT组与MSD-BMT组患者相比, 中性粒细胞植入率(82%对92%, $P=0.016$)、血小板植入率(44%对92%, $P=0.027$)均较低。Robin等^[23]对35例MF患者行UCBT, 发现高达40%的患者发生植入失败。然而, 该研究中采用TBI、氟达拉滨联合环磷酰胺(TCF)进行预处理的17例患者均重建造血, 且RIC TCF预处理患者移植后无事件生存(EFS)率明显较高(44%对0, $P=0.001$)。因而该研究者认为以TCF为基础的RIC方案可能改善UCBT患者的预后, 不过这还有待进一步证实。多数学者认为UCBT疗效较差, 需更多的临床试验以积累经验。

(三) 治疗相关因素

1. 预处理方案: 骨髓性预处理(MAC)方案由于移植相关死亡率(TRM)高, 主要适用于年轻及一般状况较好的MF患者。而对于老年患者和存在合并症的患者, 适合选择RIC方案。众多研究比较了MAC和RIC方案疗效, 发现两者疗效相当^[16,24-25]。Stewart等^[24]对51例MF患者进行allo-HSCT, 发现MAC组患者复发率较RIC组低(15%对46%, $P=0.060$)。Gupta等^[6]的研究也得出类似结论。此外, Olsson等^[26]发现MAC方案促进植入, 减少移植失败(3%对8%)。因此, 年轻及一般状况较好的患者应首选MAC方案移植。

RIC allo-HSCT可以降低TRM, 使越来越多的老年患者及存在合并症患者可以接受移植。RIC方案中氟达拉滨联

合白消安(FB)/马法兰(FM)或TBI是最常用的方案。Kroger等^[11]对103例MF患者进行RIC allo-HSCT,采用FB方案联合抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预处理,结果取得较肯定的疗效,98%的患者成功植入,移植后1年NRM为16%,5年OS率为67%。杨隽等^[27]采用FB方案联合TBI作为RIC方案,成功治疗1例高危原发性MF患者。此外,Robin等^[28]比较了105例FB方案预处理和55例FM方案预处理的MF患者疗效,发现两组患者移植后7年OS率差异无统计学意义(59%对52%, $P=0.080$)。综上,FB/FM方案预处理均可选择,但哪种方案更佳,还有待更多的前瞻性研究去证实。

2. 移植前脾切除:巨脾是影响MF患者allo-HSCT疗效的重要因素。Bacigalupo等^[29]对46例原发性MF患者allo-HSCT疗效进行分析,发现脾脏 >22 cm是影响移植预后的独立危险因素。移植前脾脏 >22 cm的患者移植后OS率较低(33%对68%, $P=0.010$),TRM较高(27%对9%, $P=0.020$)。关于移植前脾切除对移植疗效的影响尚存在争议。有研究者认为MF患者移植前进行脾切除可以提高allo-HSCT疗效。Robin等^[16]研究发现移植前脾切除的患者造血恢复快,植入率高(92%对87%, $P=0.008$),移植后OS率较高($HR=0.58$; $P=0.026$)。然而,也有多项研究证实移植前行脾切除对移植后OS无明显影响^[6,18,25]。Akpek等^[30]分析了9 683例骨髓增殖性肿瘤患者资料,其中472例患者移植前进行脾切除,300例患者移植前行脾区放疗,1 471例患者移植时伴有脾肿大,余7 440例患者移植时无脾肿大。研究发现,四组患者移植后3年OS率无显著差异(50%对51%对50%对50%, $P>0.05$)。此外,尚有研究认为晚期MF患者脾切除反而影响allo-HSCT疗效。Santos等^[31]发现疾病进展期行脾切除的患者移植后5年OS率(20%对47%, $P<0.001$)、无白血病生存(LFS)率(17%对43%, $P<0.001$)均较差。可以看出,目前的研究不足以支持移植前脾切除,而且脾切除存在围手术期并发症(27.7%)和手术相关死亡(6.7%)的风险^[32]。基于这些考虑,移植前脾切除不作为常规推荐。

3. JAK抑制剂应用:关于移植前JAK抑制剂芦可替尼的应用,有研究发现移植前对芦可替尼治疗有效的MF患者allo-HSCT预后较好。Shanavas等^[17]研究了100例移植前接受芦可替尼治疗的MF患者的疗效,发现经芦可替尼治疗获得临床缓解的患者allo-HSCT后2年OS率明显高于治疗无效或疾病进展的患者(91%对55%对32%, $P=0.010$)。同样,Stübig等^[33]也证实移植前对芦可替尼治疗有效的患者移植后OS率提高(100%对60%, $P=0.020$)。因此,MF患者对芦可替尼治疗是否有效可能是影响allo-HSCT预后的重要因素。此外,有研究者认为移植前应用芦可替尼可减轻脾肿大,从而利于植入。Jaekel等^[34]对14例接受芦可替尼治疗的MF患者进行allo-HSCT,其中11例患者芦可替尼治疗前伴脾肿大(肋缘下7~25 cm),结果植入率高达93%。随访9个月,移植后OS、EFS率分别为78.6%、64%。关于移植前应用芦可替尼对移植预后的影响,由于数据较少,还有待更多大样本的研究结果予以证实。

(四)发生白血病转化

MF患者一旦发生急性白血病转化(LT),预后极差,中位生存期 <5 个月。2012年Tefferi等^[35]建立了一个积分系统用于评价发生LT的风险。该积分系统包括以下危险因素:不良染色体核型[单体核型,inv3或i(17q),积2分]、外周血原始细胞 $\geq 2\%$ (积1分)、血小板减少($\leq 50 \times 10^9/L$,积1分)。积分为0、1、 ≥ 2 分的患者,3年内LT的发生率分别为3%、10%、35%。因此,对于伴有以上任一危险因素的患者,建议在LT发生前接受allo-HSCT治疗。而对于已经发生LT的MF患者,allo-HSCT可使部分患者获得长生存。Alchalby等^[36]分析了46例LT患者的移植疗效,移植后3年OS、PFS率分别为33%、26%;移植前获得完全缓解(CR)的患者移植后OS明显较高(69%对22%, $P=0.008$)。因此,EBMT/ELN工作组建议:LT患者移植前需行化疗,达CR或部分缓解后再行allo-HSCT^[3]。

三、移植后MRD监测和复发的治疗

如前所述,JAK2、MPL和CALR突变是MF的三个特征性基因突变,研究发现90%的MF患者至少携带其中一个突变^[37]。Kroger等^[38]发现实时定量PCR可以敏感地检测JAK2 V617F突变(灵敏度 $>0.01\%$),利用这种技术检测JAK2突变进而可以监测MRD。Alchalby等^[12]分析了139例伴有JAK2 V617F突变的MF患者资料,发现移植后6个月外周血JAK2突变阴性预示复发率明显降低(5%对35%, $P=0.030$)。Lange等^[39]发现移植后28 d JAK2 V617F等位基因负荷 $>1\%$ 的患者复发率较高(47%对13%, $P=0.040$)。可以看出,对于伴有JAK2突变的MF患者,移植后监测JAK2水平可以有效预测复发。此外,也可利用CALR突变监测MRD,但目前的研究数据尚少。

对于移植后复发患者,如不伴有严重移植抗宿主病(GVHD),免疫抑制剂减量或供者淋巴细胞输注(DLI)是目前有效的治疗手段。Kroger等^[40]对17例移植后复发MF患者行DLI治疗,其中临床复发9例,JAK2检测MRD阳性8例。结果发现,治疗后临床复发者的CR率为44%,GVHD发生率为18%;而分子水平复发者100%获得CR,无一例发生GVHD。可以看出,DLI治疗早期复发患者疗效更好,不良反应更小,也说明移植后进行分子水平监测的重要性。经上述治疗不能达CR的患者,可以考虑二次移植。Klyuchnikov等^[41]对30例移植后复发或排斥的MF患者进行治疗,其中26例接受DLI治疗,对DLI治疗无效或不能耐受的17例患者行二次RIC allo-HSCT。随访27个月,30例患者的2年OS、PFS率分别达70%、67%。可以看出,DLI、二次移植是复发患者有效的挽救治疗方案。此外,对于移植后复发同时存在全身症状或脾肿大的患者,EBMT/ELN工作组建议可以联合应用JAK2抑制剂^[3],但能否获益还有待更多研究结果证实。

综上,allo-HSCT是目前唯一可能治愈MF的手段。按IPSS、DIPSS、DIPSS-plus分期为中危-2组及高危组的患者,如有合适供者,应尽早行allo-HSCT。以MSD-PBSCT作为

首选, MUD和半倍体移植也是有效的替代手段。最佳的预处理方案有待证实, 但年轻及一般状况较好的MF患者应首选MAC方案, 而老年及存在合并症患者适合RIC方案。移植前应用JAK2抑制剂可能对提高移植疗效有益, 而移植前是否进行脾切除尚存在争议。此外, 患者存在JAK2、CALR突变是移植预后良好标志, 且这些标志可用于移植后分子水平监测, 预示早期复发。而对于复发患者, 及时给予DLI、二次移植等是有效的挽救治疗方案。

参考文献

- [1] Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia- negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(6): 761-770. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8436.
- [2] Kröger N, Giorgino T, Scott BL, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years with primary myelofibrosis [J]. *Blood*, 2015, 125(21): 3347-3350. DOI: 10.1182/blood-2014-10-608315.
- [3] 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.
- [4] Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28(7): 1494-1500. DOI: 10.1038/leu.2014.57.
- [5] Samuelson S, Sandmaier BM, Heslop HE, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for MF in 30 patients 60 - 78 years of age [J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(1): 76-82. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08582.x.
- [6] 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.
- [7] 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-2014-04-57254-5.
- [8] Scott BL, Gooley TA, Sorrow 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.
- [9] Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenscher R, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis [J]. *Haematologica*, 2012, 97(10): 1574-1581. DOI: 10.3324/haematol.2011.061168.
- [10] Kerbaux DM, Gooley TA, Sale GE, et al. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(3): 355-365. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.11.004.
- [11] 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.
- [12] Alchalby H, Badbaran A, Zabelina T, et al. Impact of JAK2V617F mutation status, allele burden, and clearance after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis [J]. *Blood*, 2010, 116(18): 3572-3581. DOI: 10.1182/blood-2009-12-260588.
- [13] Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, et al. Risk models predicting survival after reduced-intensity transplantation for myelofibrosis [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(1): 75-85. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.09009.x.
- [14] Panagiota V, Thol F, Markus B, et al. Prognostic effect of calreticulin mutations in patients with myelofibrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Leukemia*, 2014, 28(7): 1552-1555. DOI: 10.1038/leu.2014.66.
- [15] 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.
- [16] Robin M, Tabrizi R, Mohty M, et al. Allogeneic haematopoietic 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.
- [17] Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(3): 432-440. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.005.
- [18] 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.
- [19] Gergis U, Kuriakose E, Shore T, et al. Allogeneic Transplantation for Patients With Advanced Myelofibrosis: Splenomegaly and High Serum LDH are Adverse Risk Factors for Successful Engraftment [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(5): 297-303. DOI: 10.1016/j.clml.2016.02.004.
- [20] Bregante S, Dominietto A, Ghiso A, et al. Improved Outcome of Alternative Donor Transplantations in Patients with Myelofibrosis: From Unrelated to Haploidentical Family Donors [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(2): 324-329. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.005.

- 10.1016/j.bbmt.2015.09.028.
- [21] Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16): 1487-1496. DOI: 10.1056/NEJMoa1203517
- [22] Murata M, Nishida T, Taniguchi S, et al. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(3): 355-360. DOI: 10.1038/bmt.2013.180.
- [23] Robin M, Giannotti F, Deconinck E, et al. Unrelated cord blood transplantation for patients with primary or secondary myelofibrosis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(11): 1841-1846. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.06.011.
- [24] Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE, et al. The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow Transplantation study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(11): 1587-1593. DOI: 10.1038/bmt.2010.14.
- [25] Nivison-Smith I, Dodds AJ, Butler J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelofibrosis in Australia and New Zealand: older recipients receiving myeloablative conditioning at increased mortality risk [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(2): 302-308. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.05.003.
- [26] Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(4): 537-543. DOI: 10.1038/bmt.2012.239.
- [27] 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/cma.j.issn.0253-2727.2011.02.017.
- [28] Robin M, Porcher R, Wolschke C, et al. Outcome after Transplantation According to Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Patients Undergoing Transplantation for Myelofibrosis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(7): 1206-1211. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.02.019.
- [29] Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, et al. Allogeneic hemopoietic 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.
- [30] 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.
- [31] Santos FP, Tam CS, Kantarjian H, et al. Splenectomy in patients with myeloproliferative neoplasms: efficacy, complications and impact on survival and transformation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(1): 121-127. DOI: 10.3109/10428194.2013.794269.
- [32] Gupta V, Hari P, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors [J]. *Blood*, 2012, 120(7): 1367-1379. DOI: 10.1182/blood-2012-05-399048.
- [33] Stübig T, Alchalby H, Ditschkowski M, et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis [J]. *Leukemia*, 2014, 28(8): 1736-1738. DOI: 10.1038/leu.2014.86.
- [34] Jaekel N, Behre G, Behning A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(2): 179-184. DOI: 10.1038/bmt.2013.173.
- [35] 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.
- [36] Alchalby H, Zabelina T, Stübig T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation: a study from the Myeloproliferative Neoplasm Subcommittee of the CMWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(2): 279-281. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.027.
- [37] 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.
- [38] Kröger N, Badbaran A, Holler E, et al. Monitoring of the JAK2-V617F mutation by highly sensitive quantitative real-time PCR after allogeneic stem cell transplantation in transplant patients with myelofibrosis [J]. *Blood*, 2007, 109(3): 1316-1321. DOI: 10.1182/blood-2006-08-039909
- [39] Lange T, Edelmann A, Siebolts U, et al. JAK2 p.V617F allele burden in myeloproliferative neoplasms one month after allogeneic stem cell transplantation significantly predicts outcome and risk of relapse [J]. *Haematologica*, 2013, 98(5): 722-728. DOI: 10.3324/haematol.2012.076901.
- [40] Kröger N, Alchalby H, Klyuchnikov E, et al. JAK2-V617F-triggered preemptive and salvage adoptive immunotherapy with donor-lymphocyte infusion in patients with myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2009, 113(8): 1866-1868. DOI: 10.1182/blood-2008-11-190975.
- [41] Klyuchnikov E, Holler E, Bornhäuser M, et al. Donor lymphocyte infusions and second transplantation as salvage treatment for relapsed myelofibrosis after reduced-intensity allografting [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(2): 172-181. DOI: 10.1111/bjh.12013.

(收稿日期:2016-09-08)

(本文编辑:刘志红)