

异基因造血干细胞移植治疗 高龄髓系肿瘤 30 例临床分析

杨隽 蔡宇 姜杰玲 万理萍 白海涛 朱骏 李肃 宋献民 王椿

【摘要】 目的 评估异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗高龄髓系肿瘤的疗效。方法 回顾性分析 2014 年 9 月至 2017 年 9 月接受 allo-HSCT 的 30 例髓系肿瘤患者的临床资料,男 16 例、女 14 例,中位年龄 58(50~67)岁。急性髓系白血病(AML)18 例,慢性粒-单核细胞白血病(CMML)1 例,骨髓增生异常综合征(MDS)11 例。移植时 6 例患者完全缓解,其余均为未缓解。亲缘全相合(MRD)12 例,非血缘全相合(MUD)6 例,单倍型 12 例。18 例患者采用减低剂量预处理方案,12 例采用了清髓性预处理方案。结果 5 例患者在预处理期死亡,24 例患者获得造血重建,中性粒细胞、血小板中位植活时间分别为 14(10~18)、15(10~19)d。6 例患者发生急性 GVHD(均为 II 度),8 例(32%)患者发生慢性 GVHD(中、重度慢性 GVHD 各 1 例)。发生巨细胞病毒血症 7 例,肺部感染 7 例,皮肤带状疱疹 5 例,治疗后好转,未出现因感染而死亡的患者。中位随访 7(0.5~38)个月,存活 21 例,预计 2 年总生存(OS)率为 62.5%(95%CI 39.2%~85.8%),无白血病生存率为 59.2%(95%CI 26.9%~91.5%)。单因素分析显示,移植时的合并症指数是影响 OS 的唯一因素。结论 allo-HSCT 是高龄髓系肿瘤患者比较理想的治疗选择。

【关键词】 造血干细胞移植; 血液肿瘤; 治疗结果

Treatment of 30 elderly patients with advanced myeloid neoplasm by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Yang Juan, Cai Yu, Jiang Jieling, Wan Liping, Bai Haitao, Zhu Jun, Li Su, Song Xianmin, Wang Chun. Department of Hematology, Shanghai Jiaotong University Affiliated Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

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

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for elderly patients with advanced myeloid neoplasm. **Methods** From September 2014 to September 2017, 30 consecutive hospitalized 50-plus-year-old myeloid neoplasm patients were retrospectively analyzed. At the time of transplantation, 6 patients reached complete remission and the others remained no remission after treatment. The donors were identical sibling (12), matched unrelated (6) and haploidentical family member (12), respectively. 18 patients received RIC while 12 patients received MAC conditioning regimens consisted of Busulfan, cytarabine, fludarabine or clarithromycin±TBI, respectively. **Results** Five patients died early in the conditioning stage, 24 patients successfully engrafted. The median time of neutrophil engraftment was 14(10-18) d, whereas platelet engraftment was 15(10-19) d. Six cases (25%) experienced aGVHD grades II, 8 cases (32%) cGVHD, including moderate to severe cGVHD in 2 cases (8%). Seven, 7 and 5 cases developed CMV viremia, pneumonia and herpeszoster, respectively after transplantation, but no patients died of infections. The median follow-up time of the patients was 7(0.5-38) months. Twenty-one patients were still alive. The estimated 2 years OS and LFS were 62.5%(95%CI 39.2%-85.8%) and 59.2%(95%CI 26.9%-91.5%), respectively. Univariate analysis showed that HCT-CI was the only factor influencing OS. **Conclusion** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation could improve the survival of elderly patients with myeloid neoplasm.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Hematologic neoplasm; Outcome

近年来高龄髓系肿瘤发病率逐渐增高,这些患者多数伴有细胞遗传学异常,对常规化疗反应差,缓解率低,容易复发,2年总生存(OS)率仅为10%~15%^[1]。近几年来,预处理方案的改进使越来越多的高龄髓系肿瘤患者可以接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。我们应用allo-HSCT治疗年龄≥50岁的髓系肿瘤患者并获得较好疗效。

病例与方法

1. 病例:本回顾性研究纳入2014年9月至2017年9月在我院接受allo-HSCT的高龄髓系肿瘤患者30例,其中男16例、女14例,中位年龄58(50~67)岁。所有患者的诊断均符合WHO诊断标准^[2-3],包括急性髓系白血病(AML)18例、慢性粒-单核细胞白血病(CMML)1例、骨髓增生异常综合征(MDS)11例[难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD)2例,难治性贫血伴原始细胞增多-1(RAEB-1)3例,RAEB-2 6例]。移植前疾病状态:在19例白血病患者中,第1、2次完全缓解(CR₁、CR₂)各3例,未缓解13例(原发难治8例,复发5例);11例MDS患者均为治疗后未缓解,其中有3例患者在移植时转为AML。发病到移植时间≥6个月20例,<6个月10例。

采用造血干细胞移植合并症指数(HCT-CI)评估移植前合并症。分别根据发病时染色体核型及基因突变情况、WPSS评分系统对AML、MDS患者进行危险度分层。根据供者类型,将患者分为亲缘全相合(MRD)、非血缘全相合(MUD)和单倍型(haplo)造血干细胞移植3组,具体临床资料详见表1。

2. 预处理方案:根据患者年龄、HCT-CI评分及既往治疗情况选择预处理方案。18例患者采用减低剂量预处理方案(RIC),12例采用清髓性预处理方案(MAC)。其中25例患者均采用白消安+阿糖胞苷(Ara-C)+全身照射(TBI)+氟达拉滨(Flu)/克拉曲滨(Cla)为基础的预处理方案(白消安3.2 mg·m⁻²·d⁻¹,静脉滴注,-6 d或-5~-4 d,总量6.4~9.6 mg/kg;Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹/Cla 10 mg/d静脉滴注,-6~-2 d;TBI 300 cGy)。3例患者采用Bu+Ara-C+Flu/Cla为基础的预处理方案,白消安总量12.8 mg/kg(分4 d给药)。另外2例患者(心功能不全、有放疗史各1例)未用TBI且白消安减量至6.4 mg/kg。根据患者移植时疾病状况、骨髓原始细胞比例,加用Ara-C 1~2 g·m⁻²·d⁻¹,-6~-2 d。

3. 供者干细胞动员和采集:供者接受G-CSF 7.5~10.0 μg·kg⁻¹·d⁻¹×5 d,第5天采集外周血干细

表1 30例接受异基因造血干细胞移植高龄髓系肿瘤患者的临床资料

临床特征	MRD-HSCT组(12例)	MUD-HSCT组(6例)	haplo-HSCT组(12例)
性别(例)			
男	3	4	9
女	9	2	3
年龄[岁,M(范围)]	56(50~62)	58(53~64)	56(50~67)
AML危险度分层(例)			
预后好	5	1	0
预后中等	1	0	0
预后不良	3	2	5
资料缺乏	0	0	2
MDS危险度分层(例)			
中危	1	0	1
高危	2	3	4
HCT-CI评分(例)			4
0~2分	9	5	8
≥3分	3	1	4
发病到移植时间(例)			
<6个月	3	2	5
≥6个月	9	4	7
移植时骨髓原始细胞比例(例)			
<0.050	3	2	1
<0.200	3	3	9
≥0.200	6	1	2

注:AML:急性髓系白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;MRD:亲缘全相合供者;MUD:非血缘全相合供者。haplo:单倍型供者;HCT-CI:造血干细胞移植合并症指数

胞。输注的单个核细胞(MNC)中位数为 $12.0(7.2 \sim 27.1) \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞中位数为 $9.1(2.6 \sim 19.3) \times 10^6/\text{kg}$ 。

4. 移植物抗宿主病(GVHD)的预防:急性GVHD的诊断分级参照文献[4]。急性GVHD的预防采用环孢素A(CsA)加短程甲氨蝶呤(MTX), CsA $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 3 d 开始至肠道功能恢复正常时改为口服,每周检测血清CsA浓度,维持CsA血药浓度为 $200 \sim 300 \mu\text{g}/\text{L}$; MTX $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, +1 d; $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, +3、+6 d。MUD-HSCT、haplo-HSCT分别加用兔抗胸腺细胞球蛋白(ATG,法国赛诺菲公司产品) $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (总量 $5 \text{ mg}/\text{kg}$ 或 $10 \text{ mg}/\text{kg}$)。

5. 造血重建及嵌合率的监测:中性粒细胞植入:ANC $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续3 d。血小板植入:PLT $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续7 d且脱离血小板输注。移植后供受者嵌合体状态根据性别不同采用性染色体分析(FISH)^[5]或患者 $\text{CD}3^+$ 淋巴细胞短串联重复序列(STR-DNA)^[6]进行分析。

6. 随访:随访方式为门诊及电话随访,随访截止日期为2017年12月30日。总生存(OS)时间:干细胞回输至死亡或随访截止。无白血病生存(LFS)时间:移植后缓解到原发病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间。

7. 统计学处理:采用SPSS 17.0软件进行数据分析,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-rank检验比较组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 预处理相关不良反应及早期死亡:5例患者在预处理阶段早期死亡,年龄均大于60岁,最大1例65岁,占60岁以上患者45.5%(5/11)。此5例患者均采用RIC预处理方案。其中1例因心功能不全死亡(此患者既往化疗时有心功能不全病史,移植时HCT-CI评分3分);1例患者因脑出血死亡(HCT-CI评分2分);1例患者因感染性休克死亡(HCT-CI评分3分);2例患者因肺感染死亡(HCT-CI评分3分),移植前均合并肺感染且未治愈。

2. 造血功能重建及嵌合率监测:除外预处理阶段早期死亡的5例患者,24例患者顺利植活,中性粒细胞植入中位时间为14(10~18)d,血小板植入中位时间15(10~19)d;1例原发病为MDS-RAEB-1合并骨髓纤维化患者获得中性粒细胞植入,但血小

板未植活,需间断输注血小板,考虑存在移植物功能不良,但STR-DNA检测持续为供者型。其他患者均脱离血制品输注。所有患者在移植后1个月复查骨髓象均为CR,供受者嵌合率为100%供者型。之后每月检测1次供受者嵌合率,根据嵌合率变化及GVHD的发生情况调整免疫抑制剂剂量。

3. 急性和慢性GVHD的发生情况:根据急性GVHD及慢性GVHD的NIH评分标准^[4,7],6例患者发生急性GVHD,均为II度,其中haplo-HSCT组4例,MRD-HSCT组2例,以糖皮质激素治疗后好转。在可评估生存的23例患者中,8例患者在移植3个月后发生慢性GVHD,其中6例为轻度(haplo-HSCT组2例,MUD-HSCT组1例,MRD-HSCT组3例),2例MRD-HSCT患者分别发生中、重度慢性GVHD。

4. 移植后感染发生情况:7例患者移植后发生巨细胞病毒(CMV)血症,其中4例伴病毒性膀胱炎,抗病毒治疗后好转。7例患者发生肺感染(真菌感染4例、细菌感染2例、病毒感染1例),均治愈。5例患者出现带状疱疹,治疗后好转。未出现因为感染而死亡的病例。

5. 移植后复发及生存情况:中位随访7(0.5~38)个月。移植后3个月内复发死亡2例;移植后14个月复发死亡1例;1例患者在移植后9个月出现颈部淋巴结肿大,活检病理为“粒细胞肉瘤”,考虑髓外复发,予以化疗联合干扰素 α -2b治疗,PET-CT及骨髓细胞形态学检查提示CR;1例患者移植后16个月出现排尿不畅及尿路感染,盆腔CT发现 $5.5 \text{ cm} \times 6.0 \text{ cm} \times 11.0 \text{ cm}$ 肿块,病理证实为粒细胞肉瘤,以化疗+干扰素 α -2b治疗后再次缓解,目前移植后3年,PET-CT及骨髓细胞形态学检查提示CR。5例复发患者中,2例移植后晚期复发的患者在移植时为CR₂,另外3例患者在移植时都是未缓解状态。1例患者在移植后3个月死于继发性植入不良,另1例移植后原发性植入功能不良,目前输血依赖。至随访截止,18例患者处于CR。预计2年OS率为62.5%(95%CI 39.2%~85.8%),LFS率为59.2%(95%CI 26.9%~91.5%)。此组患者根据移植时年龄、供者情况、发病距移植时间、移植时骨髓原始细胞计数、HCT-CI评分及预处理方案进一步分层,单因素分析显示以上因素对OS均无影响($P > 0.05$),详见表2。

HCT-CI评分 ≥ 3 分的患者共8例,其中5例患者死亡(均死于移植后6个月内),预计1年OS率为

37.5%。而HCT-CI评分0~2分的患者2年OS率为71.5%，两组差异有统计学意义($P=0.009$)。2年复发率为38.3%，移植相关死亡率TRM为20.3%。

表2 影响患者高龄髓系肿瘤异基因造血干细胞移植总生存的单因素分析

影响因素	例数	统计量	P值
年龄(50~60岁/≥60岁)	23/7	1.400	0.237
供者类型(MRD/MUD/Haplo)	12/6/12	0.289	0.865
移植时骨髓原始细胞比例(<0.200/≥0.200)	21/9	1.040	0.308
预处理方案(MAC/RIC)	12/18	0.612	0.434
发病距移植时间(<6个月/≥6个月)	10/20	0.786	0.375
HCT-CI评分(0~2分/≥3分)	22/8	6.797	0.009

注:MRD:亲缘全相合供者;MUD:非血缘全相合供者;Haplo:单倍型供者;MAC:清髓性预处理;RIC:减低剂量预处理;HCT-CI:造血干细胞移植合并症指数

讨 论

高龄髓系肿瘤患者发病时往往存在细胞遗传学异常,常规治疗效果差。Dombret等^[8]报道,在年龄大于65岁的中高危及AML患者中,甲基化药物阿扎胞苷治疗组(241例)的1年OS率优于传统治疗组(247例)(46.5%对34.2%),中位随访22个月时,两组生存曲线趋于一致,提示去甲基化药物在长期生存并没有优势。所以allo-HSCT可能仍然是唯一治愈的方法。但是随着患者年龄增长,机体各项机能状态减退,TRM增高,抵消了allo-HSCT治疗本身带来的生存优势。Estey等^[9]的前瞻性研究纳入259例50岁以上的AML/MDS患者,结果显示,只有99例(38%)患者通过化疗可以达到CR;53例患者有移植意愿,26例接受allo-HSCT患者中的9例获得长期生存,27例无合适供者或不能耐受移植患者中仅2例达到长期生存。此研究结果进一步的分层显示, RIC组14例患者中有8例长期生存,而接受MAC组12例患者中仅有1例长期生存,同期46例无移植意愿患者中仅有2例长期生存,提示RIC组有更高的无复发生存率。RIC大大降低了TRM,使得年龄不再是allo-HSCT的禁忌证。但是低TRM往往伴随着高复发率,导致无病生存(DFS)率并没有提高,特别是对于移植时未缓解的难治复发高龄血液肿瘤患者,总体DFS率仍偏低^[10]。

在本组资料中,移植时CR患者仅6例,其中2例在移植1年后复发(1例复发后死亡,另1例髓外复发患者治疗后达CR,目前长期生存3年以上),另4例患者均为无病生存。本组患者中,80%(24例)

的患者在移植时未缓解,2年OS率达62.5%(95%CI 39.2%~85.8%),LFS率为59.2%(95%CI 26.9%~91.5%),预计2年复发率为38.3%,明显优于文献^[11]报道的单纯化疗患者,且优于其他移植中心报道的结果^[12]。本组病例较高的生存率及低复发率可能与预处理方案优化有关。我们采用Flu/Cla替代传统预处理方案中的环磷酰胺(Cy),降低了预处理相关毒性。目前在减低剂量预处理中广泛使用白消安或美法仑联合核苷类似物(特别是Flu)或同时加用TBI^[13]。美国Anderson中心^[14]报道了Bu/Flu(148例)、Bu/Cy(67例)预处理方案AML/MDS患者的回顾性研究结果,两组3年TRM分别为14%和34%($P=0.02$),提示含Flu的预处理方案治疗相关毒性更低。Markova等^[15]对Bu+TBI+Flu或Cla预处理方案进行前瞻性研究,发现Cla组的植入失败率明显增加,故未再进行随机对照研究,继续按Flu入组,后续结果显示,两组在血小板植入、GVHD发生、非复发死亡率、DFS率方面差异均无统计学意义,提示伴高危血液系统疾病的年龄较高患者可以使用以核苷类似物为基础的预处理方案。除外预处理阶段早期死亡的患者,本组其他患者均成功植入,但由于目前病例数有限,仍然需要进一步扩大样本量来明确Flu/Cla在预处理使用中的差异。此外,Flag方案是复发难治急性白血病患者常用的挽救性治疗方案^[16],我们根据移植时骨髓原始细胞比例,在Flu/Cla的基础上加用Ara-C $1\sim 2\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,能够增加抗白血病作用且不增加预处理相关毒性。此外,大剂量Ara-C可以穿透血脑屏障,有助于预防中枢神经系统白血病^[17]。

本组病例结果显示,无论RIC或MAC预处理方案,移植时年龄、骨髓原始细胞比例、诊断距移植时间及供者类型都不是预后的影响因素,唯一与OS相关的指标是HCT-CI。Sorrer等^[18]前瞻性研究了372例60~75岁高危恶性血液病患者,均采用非清髓预处理方案,5年OS率、DFS率分别为35%(95%CI 30%~40%)、32%(95%CI 27%~37%),非复发死亡率为27%(95%CI 22%~32%),复发率为41%(95%CI 36%~46%),且年龄不是影响预后的主要因素。多因素分析结果显示,移植时的HCT-CI评分和生存密切相关,HCT-CI评分0分患者的生存明显优于HCT-CI评分1~2分和≥3分患者^[19]。此结论与本研究结果一致。所以,我们认为,根据HCT-CI评分来制定预处理方案,在老年髓系肿瘤allo-HSCT治疗中具有重要的临床指导意义。本组

病例 TRM 为 20.3%，均发生在植入之前，且多数为 HCT-CI 评分 3 分的患者，这些患者都使用了 RIC 预处理方案，提示对于 HCT-CI 评分 3 分以上患者，可能需要选择强度更弱的预处理方案以减少移植早期死亡，但对于移植时未缓解的患者，非清髓预处理方案会带来移植后复发率增高的问题。所以，对于高龄伴高 HCT-CI 评分的患者，如何权衡复发与 TRM 仍是需要解决的问题。

本组病例中仅 6 例患者发生急性 GVHD 且多为 II 度，8 例患者发生慢性 GVHD（轻度和中度为主），总体急慢性 GVHD 的发生低于文献 [12] 的结果，可能与 RIC 预处理有关。移植后有 CMV 血症、肺部感染、带状疱疹等感染发生，但未出现因感染而死亡病例。

本组病例结果初步显示，allo-HSCT 是高龄髓系肿瘤患者比较理想的治疗选择。

参考文献

- [1] Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial [J]. *Blood*, 2001, 98 (5): 1302-1311. DOI: 10.1182/blood.V98.5.1302.
- [2] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32 (11): 804-807. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.11.021.
- [3] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33 (4): 347-352. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.04.028.
- [4] Przepiora D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6): 825-828.
- [5] 秦尤文, 蒋瑛, 王小蕊, 等. STR-PCR 和 FISH 在监测异性别异基因造血干细胞移植后嵌合状态中意义的比较[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(4): 1016-1020.
- [6] Jiang Y, Wan LP, Qin YW, et al. Chimerism status is correlated to acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99 (3): 323-328. DOI: 10.1007/s12185-014-1510-5.
- [7] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (3): 389-401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [8] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts [J]. *Blood*, 2015, 126 (3): 291-299. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621664.
- [9] Estey E, de Lima M, Tibes R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) [J]. *Blood*, 2007, 109 (4): 1395-1400. DOI: 10.1182/blood-2006-05-021907.
- [10] Nazha A, Ravandi F. Acute myeloid leukemia in the elderly: do we know who should be treated and how? [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(5): 979-987. DOI: 10.3109/10428194.2013.828348.
- [11] 魏道林, 潘鑫, 颜式可, 等. 老年急性髓系白血病的治疗策略分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (8): 763-766. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.024.
- [12] 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. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4821.
- [13] Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (9): 1993-2003. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.136.
- [14] Andersson BS, de Lima M, Thall PF, et al. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14 (6): 672-684. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.009.
- [15] Markova M, Barker JN, Miller JS, et al. Fludarabine vs cladribine plus busulfan and low-dose TBI as reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized trial [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(4): 193-199. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705556.
- [16] Virchis A, Koh M, Rankin P, et al. Fludarabine, cytosine arabinoside, granulocyte-colony stimulating factor with or without idarubicin in the treatment of high risk acute leukaemia or myelodysplastic syndromes [J]. *Br J Haematol*, 2004, 124 (1): 26-32. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04728.x.
- [17] Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR, et al. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2011, 155 (2): 182-189. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08831.x.
- [18] Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies [J]. *JAMA*, 2011, 306 (17): 1874-1883. DOI: 10.1001/jama.2011.1558.
- [19] Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT) - specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT [J]. *Blood*, 2005, 106 (8): 2912-2919. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.

(收稿日期: 2018-01-22)

(本文编辑: 徐茂强)