·综述·

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

张苏东　冯四洲

Advances in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes　*Zhang Sudong, Feng Sizhou*

Corresponding author: Feng Sizhou, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email:sizhoufeng@medmail.com.cn

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组临床表现、病理生理学及遗传学高度异质性的克隆性疾病。其临床特征为骨髓造血细胞发育异常,外周血中三系血细胞减少,以及高风险向急性髓系白血病转化。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一可能治愈MDS的方法。本文我们对MDS患者allo-HSCT时机的选择、影响移植疗效的因素、移植后复发预测与治疗等方面研究进展进行综述。

一、allo-HSCT治疗MDS的适应证与时机

NCCN指南推荐IPSS中危-2组及高危组MDS患者尽早行allo-HSCT[1]。然而,近期有学者提出IPSS中危-1组患者也应尽早移植。Della等[2]研究发现IPSS中危-1组患者移植疗效较好,该研究分析了519例接受allo-HSCT的MDS及急性髓系白血病(AML)(骨髓原始细胞<30%)患者的临床数据,结果发现,IPSS中危-1组患者移植后5年总生存(OS)率与低危组相似(61%对66%,P=0.61),且优于IPSS中危-2组患者(61%对33%,P<0.01);因此,IPSS中危-1组MDS患者早期接受allo-HSCT可取得较好疗效。Alessandrino等[3]研究发现IPSS中危-1组患者移植后OS率明显优于同危险度接受最好支持治疗的患者,而其他患者无类似的生存优势。并且,该研究也发现IPSS中危-1组患者移植后OS率明显优于IPSS中危-2组患者。因此,IPSS中危-1组患者可获益于早期移植。综上所述,allo-HSCT治疗MDS患者的适应证及最佳时机应为IPSS中危-1组。

二、影响MDS患者allo-HSCT疗效的因素

近年来,去甲基化药物(HMA)治疗MDS取得一定疗效,但allo-HSCT仍是目前唯一可能治愈MDS的手段[4-5]。Robin等[4]研究证实IPSS中危-2/高危组患者减低剂量预处理(RIC)移植疗效明显优于非移植治疗(化疗、HMA、化疗联合HMA等),移植后4年OS率可达37%,而非移植者仅为15%(P=0.02),移植相关死亡(TRM)率为37%,非TRM高达73%(P=0.001)。Platzbecker等[5]比较了HMA与allo-HSCT治疗老年高危MDS患者的疗效差异,结果发现allo-HSCT组患者移植后2年OS率可达39%,非复发死亡率(NRM)为33%;阿扎胞苷组2年OS率仅为23%,NRM为34%。因此allo-HSCT仍然是治疗MDS,尤其是晚期MDS患者最重要的手段,患者自身因素、allo-HSCT及治疗相关因素等可影响allo-HSCT疗效。

(一)MDS患者自身因素

1. 年龄:近年来由于预处理方案及支持治疗的改善,年龄不再是allo-HSCT的绝对禁忌证[6]。Lim等[7]回顾性分析了1 333例老年MDS患者移植疗效,其中34%患者年龄>60岁,66%患者年龄为50~60岁,38%患者接受清髓性预处理(MAC),62%患者接受RIC,结果显示50~60岁与>60岁MDS患者移植后4年OS率(34%对27%,P=0.23)、NRM(36%对39%,P=0.39)相似。此外,McClune等[8]分析了1 080例接受RIC-allo-HSCT老年MDS及AML患者的移植数据,并划分了4个年龄组:40~54、55~59、60~65岁及>65岁,结果显示不同年龄组患者移植后OS率、无病生存(DFS)率、NRM差异无统计学意义。因此,多数学者认为年龄不是限制MDS患者行allo-HSCT的因素。Sorror等[9]研究提出HSCT合并症指数评分(HCT-CI)是影响移植疗效的重要因素,评分越高的患者移植后NRM越高,OS率越低。评分≥3分的高危MDS患者RIC移植后2年OS率仅为29%。因此,年龄不是allo-HSCT的绝对禁忌证,50~60岁,甚至>60岁的老年MDS患者也可考虑行allo-HSCT治疗。

2. 铁过载:铁过载可通过活化氧自由基,影响铁调素作用,诱导细胞凋亡等机制引起组织和器官功能障碍,从而增加移植后感染及器官损伤的风险,增加TRM,降低OS率[10-11]。Della等[2]发现血清铁蛋白水平>1 000 μg/L的患者移植后5年OS率较低(HR=1.89,P=0.001),TRM较高(HR=2.01,P<0.001)。Oran等[12]研究了256例MDS患者的移植数据,发现血清铁蛋白水平>1 130 μg/L的患者移植后3年OS、DFS率较低,TRM较高。另外,多个研究均证实铁过载可降低MDS患者allo-HSCT疗效,祛铁治疗可降低铁过载的负面效应[13-15]。因此,铁过载是影响MDS患者allo-HSCT疗效的重要因素,祛铁治疗可能改善allo-HSCT疗效。

3. 染色体核型及基因突变:IPSS/IPSS-R评分系统中预后差/预后差、极差核型可显著影响MDS患者allo-HSCT疗效。Onida等[16]研究发现具有IPSS预后差核型的患者移植后OS率较低。该研究结果显示具有IPSS预后良好、预后中等、预后差核型的MDS患者移植后5年OS率分别为48%、45%、30%(P<0.01),5年无复发生存(RFS)率分别为44%、

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.019

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

41%、23%（P<0.01）。但值得注意的是，早期MDS（RA/RARS）患者移植疗效并不受染色体核型影响。此外，众多研究均证实IPSS-R预后差、极差核型的患者移植后OS率较低，复发率（RR）较高[2,17-18]。因此，染色体核型是影响MDS患者allo-HSCT疗效的重要因素。最近，众多学者发现单体核型可显著降低MDS患者移植后OS率。Della等[2]研究发现具有单体核型的MDS患者移植后5年OS率仅为10%，明显低于非单体核型患者（40%，P<0.001），5年RR高达49%，明显高于非单体核型患者（20%，P<0.001）。众多研究结果均证实了这一点[12,18-19]。因此，单体核型是影响MDS患者allo-HSCT疗效的独立预后因素。

约92%的MDS患者具有癌基因与抑癌基因的突变，常见有ASXL1（29%）、Tp53（21%）、DNMT3A（18%）、RUNX1（16%）等，其中具有TP53、TET2及DNMT3A的患者移植后3年OS率仅为19%，其他患者可达59%[20]。因此TP53、TET2及DNMT3A基因突变可能降低MDS患者allo-HSCT疗效。

（二）allo-HSCT及治疗相关因素

1. 移植前治疗：

（1）移植前诱导化疗：近年来，MDS患者行allo-HSCT前是否需要化疗存在争议。Onida等[16]分析了欧洲血液与骨髓移植工作组（EBMT）500多例MDS患者移植数据，结果发现晚期MDS患者不能获益于移植前化疗。移植前化疗未达首次完全缓解（CR1）的患者移植后5年OS率（30%对42%，P < 0.01）及RFS率（27%对36%，P < 0.01）明显低于未化疗的患者，且化疗可使部分晚期MDS患者由于严重感染等因素丧失移植机会。此外，Oran等[12]发现无论MDS患者移植前是否接受治疗及接受何种治疗（化疗、去甲基化药物HMA、化疗联合HMA）均不影响患者allo-HSCT疗效。因此，多数学者认为晚期MDS患者不能获益于allo-HSCT前化疗。

（2）HMA应用：HMA能否改善MDS患者移植疗效尚无定论。Ahn等[21]发现AZA作为桥接治疗可改善高危MDS患者预后，移植后3年无进展生存（PFS）率、OS率分别为30%及42.9%，且患者对AZA的治疗反应并不影响PFS及OS率。Yahng等[22]发现MDS患者对HMA的治疗反应与移植疗效密切相关，获得持续有效或疾病稳定的患者移植后2年OS率（78.5%对58.3%，P=0.004）、DFS率（71.0%对33.3%，P=0.004）明显高于治疗无效或疾病进展的患者。此外，也有研究显示HMA不能明显改善移植预后[23-24]。因此，HMA对移植疗效的影响仍需要大样本前瞻性研究证实。

2. 供者选择：

MDS患者行allo-HSCT首选同胞相合供者（MSD）。Della等[2]比较了232例MSD移植与142例无关相合供者（MUD）移植的疗效差异，结果发现MSD移植后5年OS率较高（HR=1.68，P=0.001），NRM较低（HR=2.21，P < 0.001）。近年来，由于移植技术的不断提高，MUD及半倍体移植可作为替代的移植方法。Di等[25]比较了227例MDS/ AML患者全相合及半相合移植疗效，其中半相合移植患者接受移植后环磷酰胺（PTCY）预防GVHD，结果发现MSD、MUD及半倍体移植后3年PFS率分别为57%、45%及41%，半相合与全相合移植（MRD+MUD）疗效相似。Shin等[26]研究了60例（73.3%为晚期MDS及sAML）MDS患者去除T淋巴细胞半倍体移植疗效，结果显示移植后4年OS率、DFS率、RR分别为46.8%、41.9%及34.8%。以上结果表明，对于缺乏MSD的MDS患者，MUD及半倍体移植是有效替代手段。

3. 造血干细胞来源：

造血干细胞来源也是影响移植疗效的重要因素。早期一项大系列研究比较了1 111例MSD外周血干细胞移植（PBSCT）与骨髓移植（BMT）疗效差异，结果发现PBSCT移植后5年OS率可达55%，BMT仅为46%，PBSCT移植后5年RR较低[27]。因此，MDS患者首选allo-MSD-PBSCT。近年研究显示，MUD移植PBSCT与BMT疗效差异无统计学意义。Eapen等[28]发现MUD-PBSCT与MUD-BMT移植后OS相似。Onida等[16]的研究也得出类似结论。因此，MDS患者首选allo-MSD-PBSCT，对于缺乏MSD的患者，MUD-PBSCT与MUD-BMT疗效相似。

最近，脐血移植（CBT）研究取得一定进展。Konuma等[29]发现联合G-CSF可提高CBT细胞植入率。该研究比较了四种不同预处理方案的移植数据，发现全身照射（TBI）联合阿糖胞苷（Ara-C）、G-CSF及环磷酰胺（CY）的预处理方案具有较高的中性粒细胞植入率（HR=1.52，P=0.009）和较低的TRM（HR=0.46，P=0.008），故联合G-CSF的预处理方案可能改善MDS患者CBT预后。

4. 预处理方案：

一项大样本荟萃分析发现MAC组MDS/AML患者（4 893例）与RIC组患者（1 571例）移植后OS率、无事件生存（EFS）率、NRM差异无统计学意义，MAC组患者RR较低［OR=1.41（95% CI 1.24~1.59），P < 0.001］[30]。Gauthier等[17]及Aoki等[31]研究均得出相似结论。因此，年轻及一般状况较好的MDS患者首选MAC预处理方案进行移植，可最大限度杀灭肿瘤细胞，降低移植后RR，而对于不能耐受MAC方案移植的老年及合并其他疾病的MDS患者，则选择RIC移植。

MDS患者行allo-HSCT最佳预处理方案为白消安（Bu）联合CY。Deeg等[32]比较了1 007例接受BU+CY、BU+TBI、BU+FLU、FLU+低剂量TBI、BU+CY+TBI等不同预处理方案的MDS患者移植预后，结果发现BU联合CY方案NRM较低（P=0.003），5年RR较低（P=0.02）。因此，BU联合CY为最佳预处理方案。曲奥舒凡（Treo）是一种BU类似物，联合Treo的预处理方案可明显改善MDS患者移植预后[33]。Ruutu等[33]研究发现Treo联合FLU预处理疗效可靠，45例MDS患者（其中RAEB-2患者占44%）移植后2年OS率达71%，DFS率达67%，NRM仅17%，RR仅16%。Gyurkocza等[34]研究也证实了这一点。因此，BU联合CY为MDS患者allo-HSCT经典预处理方案，Treo可能具有良好应用前景。

三、移植后复发的预测和治疗

复发是影响移植疗效的重要因素。近年有学者提出移植后外周血淋巴细胞嵌合率、WT1基因转录水平可广泛用于移植后复发的预测，从而克服了染色体核型异常、基因突变的局限性。Lee等[35]分析了378例AML/MDS患者MAC移植后外周血淋巴细胞嵌合率与复发的关系，结果发现若CR1/CR2移植的患者+90 d至+120 d供者淋巴细胞嵌合率≤85%，则移植后3年RR高达29%，故移植后外周血淋巴细胞嵌合率可预测移植后复发。据统计，≥86%的AML/MDS/ALL患者有WT1基因表达，且其表达水平比正常高出5~10倍[36-37]。Yoon等[38]分析了82例MDS患者移植后WT1基因转录水平与复发的关系，其中高危患者接受MAC移植，低危患者接受RIC移植，结果发现移植后1个月WT1转录水平升高（>154拷贝/10^4ABL）的患者RR高达69%（$P<0.001$）。Israyelyan等[39]的研究也得出相似结论。综上，外周血淋巴细胞嵌合率、WT1基因转录水平可预测MDS患者移植后早期复发。

MDS患者复发后2年OS率低于20%，目前，复发挽救治疗主要有化疗、供者淋巴细胞输注（DLI）及二次移植[40-41]。Guièze等[42]分析了147例allo-HSCT后复发MDS患者的临床数据，其中62例患者接受DLI或者二次移植，39例接受化疗或HMA，46例接受保守治疗，结果显示3组患者2年OS率分别为32%、6%、2%（$P<0.001$），提示DLI或二次移植可能具有较好疗效，而化疗、HMA及保守治疗疗效较差。最近，有学者提出DLI联合HMA可能取得一定疗效[43]。然而，早期预测复发、抢先治疗可明显改善预后。Krishnamurthy等[44]发现DLI治疗具有复发倾向的患者5年OS率可达80%，EFS率达65%，而DLI治疗复发的患者5年OS率仅40%，复发进展率高达69%。因此，MDS患者allo-HSCT后复发尚缺少安全可靠的治疗手段，如何降低移植后RR、早期预测及抢先治疗才是重中之重。

综上，allo-HSCT是目前唯一可能治愈MDS的手段，对于IPSS中危-1组、中危-2组及高危组患者，如有同胞相合供者，应于确诊后尽早行MSD-PBSCT。预处理方案以BU+CY最佳，年轻及一般状况较好的患者首选MAC方案移植，而老年及合并其他疾病的患者则选择RIC方案移植。若无合适供者，MUD、半倍体移植是有效替代手段。移植前是否需要联合化疗、HMA桥接治疗存在争议。IPSS/IPSS-R预后差/预后差、极差核型，单体核型及TP53、TET2及DNMT3A基因突变可显著降低移植后OS率。allo-HSCT后复发的预防重于治疗，多种检测方法可用于预测移植后复发，早期干预性DLI可能改善患者疗效。

参考文献

[1] Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes[J]. Natl Compr Canc Netw, 2011, 9(1):30-56.

[2] Della PMG, 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.

[3] Alessandrino EP, Porta MG, Malcovati L, et al. Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome[J]. Am J Hematol, 2013, 88(7):581-588. doi: 10.1002/ajh.23458.

[4] Robin M, Porcher R, Adès L, et al. HLA-matched allogeneic stem cell transplantation improves outcome of higher risk myelodysplastic syndrome A prospective study on behalf of SFGM-TC and GFM[J]. Leukemia, 2015, 29(7):1496-1501. doi: 10.1038/leu.2015.37.

[5] Platzbecker U, Schetelig J, Finke J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(9):1415-1421. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.05.003.

[6] Deeg HJ. Hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2015:e375-380. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e375.

[7] 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. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8073.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 黄蕾, 付蓉, 邵宗鸿, 等. 铁过载组织损伤特点及机制研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(10):884-887. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.10.027

[11] 张潇予, 黄勇, 韩明哲, 等. 移植前铁过载对肿瘤患者异基因造血干细胞移植预后影响的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2014, 37(6):538-541.

[12] Oran B, Kongtim P, Popat U, et al. Cytogenetics, donor type, and use of hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome with allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(10):1618-1625. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.022.

[13] Platzbecker U, Bornhäuser M, Germing U, et al. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS)[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2008, 14(11):1217-1225. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.08.006.

[14] Alessandrino EP, Della PMG, Bacigalupo A, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study [J]. Haematologica, 2010, 95 (3):476-484. doi: 10.3324/haematol.2009.011429.

[15] Lee JW, Kang HJ, Kim EK, et al. Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children[J]. Bone Marrow Transplant, 2009, 44(12):793-797. doi: 10.1038/bmt.2009.88.

[16] Onida F, Brand R, van Biezen A, et al. Impact of the International Prognostic Scoring System cytogenetic risk groups on the outcome of patients with primary myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings: a retrospective analysis of the European Society for Blood and Marrow Transplantation-Chronic Malignancies Working Party[J]. Haematologica, 2014, 99(10):1582-1590. doi: 10.3324/haematol.2014.106880.

[17] 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.

[18] 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.

[19] Ustun C, Trottier BJ, Sachs Z, et al. Monosomal karyotype at the time of diagnosis or transplantation predicts outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(5):866-872. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.01.017.

[20] Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(25):2691-2698. doi: 10.1200/JCO.2013.52.3381.

[21] Ahn JS, Kim YK, Min YH, et al. Azacitidine Pre-Treatment Followed by Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation in Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome[J]. Acta Haematol, 2015, 134(1):40-48. doi: 10.1159/000368711.

[22] Yahng SA, Yoon JH, Shin SH, et al. Response to pretransplant hypomethylating agents influences the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with myelodysplastic syndromes[J]. Eur J Haematol, 2013, 90(2):111-120. doi: 10.1111/ejh.12038.

[23] Field T, Perkins J, Huang Y, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(2):255-260. doi: 10.1038/bmt.2009.134.

[24] Oshikawa G, Yoshioka K, Takahashi Y, et al. Impact of prior azacitidine on the outcome of allogeneic hematopoietic transplantation for myelodysplastic syndrome[J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(4):1037-1043. doi: 10.1007/s12253-015-9933-8.

[25] Di SA, Milton DR, Poon LM, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(12):1975-1981. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.013.

[26] Shin SH, Kim JH, Jeon YW, et al. Feasible outcomes of T cell-replete haploidentical stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(2):342-349. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.10.031.

[27] Pidala J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, et al. Decision analysis of peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cells for allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15 (11):1415-1421. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.009.

[28] Eapen M, Logan BR, Horowitz MM, et al. Bone marrow or peripheral blood for reduced-intensity conditioning unrelated donor transplantation[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(4):364-369. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2446.

[29] Konuma T, Takahashi S, Uchida N, et al. Effect of Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Combined Conditioning in Cord Blood Transplantation for Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Study in Japan[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(9):1632-1640. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.009.

[30] Zeng W, Huang L, Meng F, et al. Reduced-intensity and myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a meta-analysis and systematic review[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(11):4357-4368.

[31] Aoki K, Ishikawa T, Ishiyama K, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning for elderly patients with advanced myelodysplastic syndromes: a nationwide study[J]. Br J Haematol, 2015, 168(3):463-466. doi: 10.1111/bjh.13124.

[32] 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.

[33] Ruutu T, Volin L, Beelen DW, et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan and fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic

syndromes: final results of an international prospective phase II trial[J]. Haematologica, 2011, 96(9):1344-1350. doi: 10.3324/haematol.2011.043810.

[34] Gyurkocza B, Gutman J, Nemecek ER, et al. Treosulfan, fludarabine, and 2- Gy total body irradiation followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(4):549-555. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.009.

[35] Lee HC, Saliba RM, Rondon G, et al. Mixed T Lymphocyte Chimerism after Allogeneic Hematopoietic Transplantation Is Predictive for Relapse of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(11):1948-1954. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.005.

[36] Cilloni D, Saglio G. WT1 as a universal marker for minimal residual disease detection and quantification in myeloid leukemias and in myelodysplastic syndrome[J]. Acta Haematol, 2004, 112 (1-2): 79-84.

[37] Keilholz U, Menssen HD, Gaiger A, et al. Wilms' tumour gene1 (WT1) in human neoplasia[J]. Leukemia, 2005, 19(8): 1318-1323.

[38] Yoon JH, Jeon YW, Yahng SA, et al. Wilms tumor gene 1 expression as a predictive marker for relapse and survival after hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(3): 460-467. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.11.008.

[39] Israyelyan A, Goldstein L, Tsai W, et al. Real-time assessment of relapse risk based on the WT1 marker in acute leukemia and myelodysplastic syndrome patients after hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(1):26-33. doi: 10.1038/bmt.2014.209.

[40] de Lima M, Porter DL, Battiwalla M, et al. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(1):4-13. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.08.012.

[41] Porter DL, Alyea EP, Antin JH, et al. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16 (11):1467-1503. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.08.001.

[42] Guièze R, Damaj G, Pereira B, et al. Management of Myelodysplastic Syndrome Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies[J/OJ]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879115005170.

[43] Schroeder T, Rachlis E, Bug G, et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21 (4):653-660. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.016.

[44] Krishnamurthy P, Potter VT, Barber LD, et al. Outcome of donor lymphocyte infusion after T cell- depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(4):562-568. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.12.013.

（收稿日期：2015-10-29）
（本文编辑：董文革）

·读者·作者·编者·

关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿，并承诺“职称论文权威快速代发”。为此，我刊特别提醒各位作者，向《中华血液学杂志》投稿，一定要登录中华医学会官方网站首页（http://www.cma.org.cn/），进入“业务中心”，在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿，或通过本刊官方网站（http://www.hematoline.com）进行投稿，以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话：022-27304167。

本刊编辑部