

我如何用异基因造血干细胞移植 治疗骨髓增生异常综合征

姜尔烈

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)造血干细胞移植中心, 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 天津 300020

通信作者: 姜尔烈, Email: jiangerlie@ihcams.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.003

How I treat myelodysplastic syndromes with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Jiang Erlie

Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Jiang Erlie, Email: jiangerlie@ihcams.ac.cn

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克隆性疾病^[1],其治疗方法包括支持治疗、免疫调节治疗、免疫抑制治疗、去甲基化药物(HMA)、化疗及异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)等^[2]。迄今为止,allo-HSCT依然是可能根治MDS的唯一手段^[3]。笔者结合2例MDS患者的治疗过程,阐述我们用allo-HSCT治疗MDS的理念和经验。

例1,男,44岁,2017年9月因“乏力伴活动后心悸、气促7个月”来我院。血常规:WBC $6.97 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对计数(ANC) $5.43 \times 10^9/L$,HGB 53 g/L,PLT $69 \times 10^9/L$ 。骨髓穿刺涂片:增生明显活跃,粒系0.805,以中晚幼及杆状核粒细胞为主,部分可见核浆发育不平衡,原始粒细胞0.020;红系0.125,以中晚幼红细胞为主,可见巨幼样变;全片可见巨核细胞32个,可见单圆核、多圆核巨核细胞。骨髓活检病理:增生极度活跃(>90%),网状纤维染色(MF-1级):免疫分型:髓系原始细胞占有核细胞的1.10%,CD38、CD45表达减弱,表型异常;粒系比例增高,SSC减小,部分表达HLA-DR,CD13/CD16分化抗原表达异常;红系比例减低,部分细胞CD36、CD71表达减弱或缺失。染色体核型:46,XY [20]。

U2AF1、MPL、ANKRD26突变阳性。诊断为MDS伴多系血细胞发育异常(MDS-MLD),修订的国际预后积分系统(IPSS-R)评分3分(低危)。患者与其子HLA配型5/10位点相合,于2018年3月20日行allo-HSCT,预处理方案为地西他滨(DAC)+白消安(Bu)+氟达拉滨(Flu)+去甲氧柔红霉素(IDA)+环磷酰胺(CTX)+ATG,输注单个核细胞(MNC) $8.51 \times 10^8/kg$ (CD34⁺细胞占0.27%)。移植后17 d(+17 d)中性粒细胞和血小板植入。+28 d出现四肢皮肤充血性皮炎,诊断为Ⅱ度急性GVHD,予甲泼尼龙治疗后缓解。随访至2020年8月27日,持续保持骨髓形态学完全缓解(CR),微小残留病(MRD)阴性,短串联重复序列(STR)检测持续为完全供者嵌合状态。

例2,女,41岁,2017年6月因“经期延长伴经量增多1个月”来我院。血常规:WBC $3.14 \times 10^9/L$,ANC $1.53 \times 10^9/L$,HGB 66 g/L,PLT $51 \times 10^9/L$ 。骨髓穿刺涂片:原始、幼稚单核细胞0.110。WT1基因41.41%。免疫分型:成熟淋巴细胞群19.5%,髓系原始细胞群12.3%,CD117表达增强,CD34、HLA-DR、CD38表达减弱;粒系比例减低,SSC减小,CD13/CD16、CD13/CD11b分化抗原表达异常;

单核细胞部分CD11b、CD14、CD45表达减弱;红系CD71表达减弱。染色体核型:47,XX,+8[19]/46,XX[1]。ASXL1、ETV6、U2AF1突变阳性。诊断为MDS伴原始细胞增多(MDS-EB2),IPSS-R积分6分(高危)。患者与其弟HLA配型10/10位点相合,于2017年9月30日开始预处理(DAC+Bu+Flu+IDA+CTX方案),输注MNC $8 \times 10^8/\text{kg}$ (CD34⁺细胞占0.41%)。+12 d中性粒细胞植入,+14 d血小板植入。+14 d骨髓CR,MRD阴性,U2AF1、ASXL1突变基因筛查阴性,WT1基因1.4%。随访至2020年10月,多次复查骨髓形态学CR,MRD、突变基因均阴性,STR检测持续为完全供者嵌合状态。

以上两例患者分别为IPSS-R评分较低危和较高危组,均接受allo-HSCT并获得较好疗效。在这两例患者的诊疗过程中,我们的思考如下:

一、哪些患者可以将移植作为首选治疗?如何识别出适合移植的低危患者?

MDS常用的危险度分层系统包括WHO分型预后积分系统(WPSS)、国际预后积分系统(IPSS)和IRSS-R。IPSS-R对预后的评估效力优于WPSS、IPSS^[4]。MDS可按IPSS-R积分分为较低危组[IPSS-R极低危、低危和中危组(≤ 3.5 分)]和较高危组[IPSS-R中危组(> 3.5 分)、高危组和极高危组]。较低危组MDS治疗目标是改善造血、提高生活质量,而较高危组则以延缓疾病进展、延长生存期和治愈为目标。《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2019年版)》^[2]指出移植的适应证为:①年龄 < 65 岁、较高危组MDS患者;②年龄 < 65 岁、伴有严重血细胞减少、经其他治疗无效或伴有不良预后遗传学异常(-7、3q26重排、TP53基因突变、复杂核型、单体核型)的较低危组患者。

IPSS-R积分系统也有局限性,一些具有预后意义的因素(基因突变、红细胞输注依赖等)未纳入IPSS-R积分系统。二代基因测序技术(NGS)能在绝大多数MDS患者中检出至少1个基因突变,突变涉及RNA剪接、表观遗传和传统转录调控以及信号转导等。近年来研究发现,MDS基因突变与其白血病转化及预后密切相关^[5-7]。2020年NCCN-MDS指南明确指出SF3B1、TET2、TP53、SRSF2、ASXL1、DNMT3A、EZH2、IDH1/2、RUNX1等18个基因与MDS预后相关^[8]。Gangat等^[6]应用年龄、染色体核型、基因突变等参数建立MDS预后模型,通过对300例患者的单因素分析发现,TP53、RUNX1、U2AF1、ASXL1、EZH2和SRSF2突变为“预后不良”

因素,SF3B1突变为“预后良好”因素。通过对患者年龄、染色体核型校正后分析证实RUNX1、ASXL1、SF3B1突变是影响预后的独立危险因素。对其中191例细胞遗传学为良好/非常好的低危MDS按照存在RUNX1、ASXL1基因突变和“缺少SF3B1”基因突变三个参数进行预后分层,发现具有2个以上危险因素的患者预后不良,具有3个危险因素的患者预后最差,说明这部分IPSS-R评分为低危的患者并非真正低危,而是预后不良的“假低危”患者。Kennedy等^[5]报道在IPSS-R极低危/低危/中危的MDS中出现TP53、EZH2、RUNX1、ASXL1、ETV6等基因突变时,总生存(OS)率明显低于无以上突变者。Makishima等^[7]对MDS克隆动力学进行研究发现,MDS疾病进展的本质是基因突变的累积,而FLT3、PTPN11、WT1、IDH1/2、NPM1、NRAS等基因有强烈的提示转白意义,3个或3个以上突变也是预后不良因素。因此,这些预后不良的“假低危”患者,应采取allo-HSCT治疗方能获益。

例1的IPSS-R评分为3分,属较低危患者。按照国内指南^[2],较低危组MDS治疗目标是改善造血、提高生活质量,无需行allo-HSCT。但该患者需要频繁输注红细胞,生活质量较差。而且随着对MDS发病机制的进一步深入研究,已认识到MDS疾病进展的本质是基因突变累积,U2AF1、MPL、ANKRD26三个突变的出现以及U2AF1突变阳性为预后不良因素,因此该患者为“假低危”,我们给予allo-HSCT治疗并获得满意疗效。例2为MDS-EB2,IPSS-R评分6分,为高危MDS患者,加之具有ASXL1、ETV6、U2AF1等预后不良突变,具有典型的allo-HSCT适应证。因此,我们采用allo-HSCT治疗,移植后患者多次复查骨髓持续CR,MRD阴性,ASXL1、ETV6、U2AF1突变转阴。

通过两例患者的治疗经过分析,可以得出以下经验:在MDS患者治疗选择过程中,既要重视依据IPSS-R评分进行危险度分层治疗,更应重视基因突变对MDS疾病发展的影响,还要结合患者的年龄、体能状况以及治疗意愿等因素,为患者选择最适合、更加个体化的治疗方式。

二、移植前是否需要化疗或去甲基化治疗

《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2019年版)》^[2]指出,如患者骨髓原始细胞 $\geq 5\%$,在等待移植的过程中可应用化疗或HMA或二者联合桥接allo-HSCT,但不应延误移植时机,而且能否使患者获益尚存争议。

移植时骨髓原始细胞 > 0.010 的 MDS 患者,移植后复发风险增加,移植前治疗可以降低白血病细胞负荷,从而降低复发风险^[9]。MDS 患者对白血病样化疗方案获得治疗反应的主要影响因素为染色体核型及 TP53 突变,当患者具有预后不良核型 ($-7/7q-$ 或复杂核型) 或 TP53 突变时,治疗缓解率低且缓解维持时间短^[10]。来自中国医学科学院血液病医院肖志坚教授团队的研究资料表明,去甲基化药物 DAC 标准剂量“5 天方案”治疗 MDS-难治性贫血伴有原始细胞过多 (MDS-RAEB) 疗效肯定,治疗有效患者常在第 1~2 个疗程起效且于 4 个疗程内达最佳疗效,主要不良反应为血细胞减少及感染 (常见于前 2 个疗程,后续疗程不良反应发生率显著降低),同时发现 DAC 单药治疗 MDS-RAEB 的疗效与 CAG/HAG 方案相当,CAG/HAG 方案起效更快,DAC 单药治疗安全性更好^[11-12]。

Oran 等^[13]报道了 256 例接受 allo-HSCT 的 MDS 患者,其中 78 例 (30.5%) 移植前未接受治疗,40 例 (15.6%) 接受化疗,122 例 (47.7%) 应用 HMA,16 例 (6.2%) 接受化疗联合 HMA 治疗。移植前未治疗组、化疗组、HMA 组、化疗联合 HMA 组移植后 3 年无事件生存 (EFS) 率分别为 44.2%、30.6%、34.2%、32.8% ($P = 0.5$),表明移植前未治疗和接受治疗的 MDS 患者具有相似的移植结局。Schroeder 等^[14] 回顾性分析了 165 例患者 (高危 MDS 126 例,继发性髓系白血病 39 例) 的移植结果,67 例 (41%) 直接移植,98 例 (59%) 接受了移植前治疗 (64 例接受 CTX 诱导化疗,34 例接受 HMA 治疗)。直接移植组、CTX 组、HMA 组移植后 5 年 OS 率分别为 61%、50%、45% ($P = 0.116$),无复发生存 (RFS) 率分别为 38%、41%、38% ($P = 0.926$)。直接移植组、CTX 组、HMA 组之间比较,累积复发率和非复发死亡率 (NRM) 没有差异。在直接移植组中,移植前骨髓幼稚细胞比例 > 0.100 与 < 0.100 患者的 OS 和 RFS 率差异无统计学意义,提示移植前治疗与否并不影响移植疗效。

最近,我们对 2006 年 2 月至 2019 年 12 月期间在本中心行同胞供者全相合外周血造血干细胞移植 (MSD-PBSCT) 的 80 例 MDS-EB2 及 MDS 转化急性髓系白血病 (MDS-AML) 患者进行了回顾性分析,结果显示接受移植前降低肿瘤负荷治疗 (PCT) 显著提高了 MDS-AML 患者的 OS 率 [$(62.2 \pm 10.0)\%$ 对 $(20.0 \pm 17.9)\%$, $P = 0.013$],但在 MDS-EB2 患者中则差异无统计学意义 [$(59.2 \pm$

$11.1)\%$ 对 $(62.9 \pm 10.1)\%$, $P = 0.991$]^[15],提示 PCT 对于 MDS-AML 患者是有益的,而 MDS-EB2 患者则不需要 PCT。

综上所述,目前对于 MDS 患者移植前是否化疗或去甲基化治疗尚存争议。移植前 PCT 可使 MDS-AML 患者生存获益,而 MDS-EB2 患者移植前是否应接受 PCT 治疗尚存争议。因此,我们并未在例 2 移植前进行化疗及 HMA 治疗,而是直接实施了 allo-HSCT。

三、如何改善预后不良 MDS 的移植疗效

移植虽然可以治愈 MDS,但其疗效受多种因素影响。本中心回顾性分析结果显示,IPSS-R 危险度分层、染色体核型及移植前原始细胞比例是 MDS 患者移植疗效的影响因素^[16]。体细胞突变对 allo-HSCT 疗效的影响尚无统一结论。Della Porta 等^[17]分析了 401 例 MDS/MDS-AML 患者 34 个反复突变基因中的体细胞突变对移植疗效的影响,结果发现 87% 的患者携带 1 种或多种突变,ASXL1、RUNX1 和 TP53 突变是复发和 OS 的独立预测因素,而且这些突变对移植后存活的影响独立于 IPSS-R 评分系统。Lindsley 等^[18]对 1514 例患者进行分析,发现 TP53、JAK2、RAS、PPM1D 等突变均可影响移植后 OS,TP53 和 RAS 突变者移植后更易复发,JAK2 突变者移植后 NRM 较高。在 RAS 突变而无 TP53 突变患者中,减低剂量预处理移植后累积复发率增高。在 TP53 突变患者中,截断型 TP53 突变较错义型突变生存期更短。Yoshizato 等^[19]对 797 例 MDS/MDS-AML 移植预后因素进行研究发现,遗传因素占移植后 OS 风险的 30%,临床特征占 70%;TP53 突变、RAS 突变、复杂染色体核型均为移植预后不良的独立危险因素,尤以复杂染色体核型伴 TP53 突变的患者移植后预后最差;但在无复杂染色体核型、只存在 TP53 突变的患者中,则有较好的移植后 OS。总之,MDS 移植预后受 IPSS-R 危险度分层、染色体核型及基因突变等多种因素影响,对于评估为移植后高复发风险的患者,在制定移植方案时需格外关注。

预处理方案是影响复发的重要因素,优化预处理方案可以改善移植预后^[20]。DAC 广泛用于 MDS 患者移植前诱导、巩固、桥接以及移植后复发的治疗。Crujisen 等^[21]报道用“10 天 DAC”预处理方案移植治疗 MDS 及 AML,可以减少移植后复发而不增加 NRM。单药 DAC“5 天方案”治疗高危 MDS 及慢性粒-单核细胞白血病 (CMML) 的疗效及安全性优

于“10天方案”^[22]。基于以上考虑,我们将含“5天DAC”的改良Bu/Cy方案作为MDS和MDS/MPN患者allo-HSCT的预处理方案,移植后OS率、复发率、NRM分别为86%、12%、12%,高危、极高危MDS患者2年OS率分别为74%、86%^[23],在预后不良的基因突变患者中的疗效令人鼓舞。

移植后MRD监测以及基于MRD的维持和抢先治疗对于减少移植后复发也同样重要。对于移植后无MRD而移植前具有复发高危因素的患者,可使用小剂量阿扎胞苷(AZA)和DAC进行维持治疗;MRD阳性或混合嵌合的患者则需要采取更积极的治疗方式,一般采用HMA联合供者淋巴细胞输注(DLI)或化疗联合DLI^[24]。Marini等^[25]回顾性分析了髓系肿瘤移植后用小剂量AZA预防及抢先治疗的疗效,预防治疗组移植后1年EFS率为95%,抢先治疗组虽然部分患者联合使用了DLI,但移植后1年EFS率仅为54%。张曦团队的研究结果显示,低剂量DAC联合G-CSF在AML患者allo-HSCT后维持治疗中取得了较好的疗效和安全性^[26]。这种维持治疗手段可能同样适用于MDS患者。

在移植后复发的克隆演变及免疫研究中发现,JAK2突变能促进PD-L1在白血病细胞及其子代细胞上的表达,介导白血病细胞免疫逃逸^[27]。KRAS突变通过稳定PD-L1 mRNA^[28]、诱导PD-L1在肿瘤细胞表面表达^[29]及骨髓来源的抑制细胞(MDSC在肿瘤部位募集^[30]等机制促进肿瘤免疫逃逸。最近,Yang等^[31]发现HMA治疗可上调MDS患者PD-L1、PD-L2、PD-1和CTLA4表达,而且对治疗耐药患者的基因表达水平相对较高,提示PD-1信号可能参与了MDS的发病机制和对去甲基化治疗的耐药机制。阻断PD-1信号途径也可能成为减少移植后复发的潜在治疗方法。

六、结语与展望

allo-HSCT是目前唯一可能治愈MDS的手段,但在移植适应证、移植时机、移植前治疗、预处理方案及移植后治疗等方面,仍然存在诸多问题。在临床决策过程中,应结合IPSS-R积分系统与MDS基因突变、染色体核型、骨髓原始细胞比例等因素综合判断MDS危险程度。具有高危基因突变、原始细胞比例较高的“假低危”患者尽早行allo-HSCT。对于MDS-AML患者,移植前治疗是有益的;而对于MDS-EB2患者,移植前是否治疗尚需探讨。对于较高危MDS,含DAC的改良Bu/Cy预处理方案有利于降低复发率。HMA及PD1/PD-L1抑制剂、bcl-2

抑制剂等新药可能有助于减少移植后复发,进而提高MDS移植疗效。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0007.
- [2] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版) [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.
- [3] Platzbecker U. Treatment of MDS [J]. Blood, 2019, 133(10): 1096-1107. DOI: 10.1182/blood-2018-10-844696.
- [4] 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.
- [5] Kennedy JA, Ebert BL. Clinical implications of genetic mutations in myelodysplastic syndrome [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(9): 968-974. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0806.
- [6] Gangat N, Mudireddy M, Lasho TL, et al. Mutations and prognosis in myelodysplastic syndromes: karyotype-adjusted analysis of targeted sequencing in 300 consecutive cases and development of a genetic risk model [J]. Am J Hematol, 2018, 93(5): 691-697. DOI: 10.1002/ajh.25064.
- [7] Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes [J]. Nat Genet, 2017, 49(2): 204-212. DOI: 10.1038/ng.3742.
- [8] Hosono N. Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS [J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(8): 885-892. DOI: 10.1007/s10147-019-01462-6.
- [9] Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. Am J Hematol, 2018, 93(1): 129-147. DOI: 10.1002/ajh.24930.
- [10] Kadia TM, Jain P, Ravandi F, et al. TP53 mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemia: Clinicomolecular characteristics, response to therapy, and outcomes [J]. Cancer, 2016, 122(22): 3484-3491. DOI: 10.1002/encr.30203.
- [11] 雒雪萍, 徐泽锋, 秦铁军, 等. 地西他滨治疗难治性贫血伴有原始细胞过多的疗效和不良反应与治疗疗程数的关系 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 870-875. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.011.
- [12] 徐泽锋, 秦铁军, 张宏丽, 等. 地西他滨单药与CAG/HAG方案治疗难治性贫血伴有原始细胞增多的疗效和安全性比较 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(7): 572-577. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.004.
- [13] 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.
- [14] Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, et al. Comparison between upfront transplantation and different pretransplant cytoreductive treatment approaches in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myelogenous leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25 (8): 1550-1559. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.03.011.
- [15] Wang Q, Zhao X, Liu Z, et al. Pre-transplant cytoreductive therapy can improve overall survival of patients with MDS-AML but not MDS-EB2 receiving HLA-matched sibling donor peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10 (4): 1218-1228.
- [16] 刘子闲, 吕梦楠, 王茜茜, 等. 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 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (6): 484-489. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.007.
- [17] Della Porta MG, Galli A, Bacigalupo A, et al. Clinical effects of driver somatic mutations on the outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (30): 3627-3637. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3616.
- [18] Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (6): 536-547. DOI: 10.1056/NEJMoa1611604.
- [19] Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, et al. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2017, 129 (17): 2347-2358. DOI:10.1182/blood-2016-12-754796.
- [20] Xu LP, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China—recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1): 33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [21] Cruijnsen M, Hobo W, van der Velden WJFM, et al. Addition of 10-day Decitabine to Fludarabine/total body irradiation conditioning is feasible and induces tumor-associated antigen-specific T cell responses [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (6): 1000-1008. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.02.003.
- [22] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2007, 109 (1): 52-57. DOI:10.1182/blood-2006-05-021162.
- [23] Cao YG, He Y, Zhang SD, et al. Conditioning regimen of 5-day decitabine administration for allogeneic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasms [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26 (2): 285-291. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.09.001.
- [24] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(II)——移植后白血病复发(2016年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (10): 846-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.004.
- [25] Marini C, Brissot E, Bazarbachi A, et al. Tolerability and efficacy of treatment with azacytidine as prophylactic or preemptive therapy for myeloid neoplasms after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20 (6): 377-382. DOI: 10.1016/j.clml.2019.10.011.
- [26] Gao L, Zhang YQ, Wang SB, et al. Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRD-negative AML After HSCT: an open-label, multicenter, randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (36): 4249-4259. DOI: 10.1200/JCO.19.03277.
- [27] Prestipino A, Emhardt AJ, Aumann K, et al. Oncogenic JAK2 V617F causes PD-L1 expression, mediating immune escape in myeloproliferative neoplasms [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10 (429): eaam7729. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam7729.
- [28] Coelho MA, de Carné Trécesson S, Rana S, et al. Oncogenic RAS signaling promotes tumor immunoresistance by stabilizing PD-L1 mRNA [J]. *Immunity*, 2017, 47 (6): 1083-1099. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.11.016.
- [29] Kortlever RM, Sodik NM, Wilson CH, et al. Myc Cooperates with Ras by Programming Inflammation and Immune Suppression [J]. *Cell*, 2017, 171 (6): 1301-1315. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.013.
- [30] Liao W, Overman MJ, Boutin AT, et al. KRAS-IRF2 axis drives immune suppression and immune therapy resistance in colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35 (4): 559-572. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.02.008.
- [31] Yang H, Bueso-Ramos C, DiNardo C, et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents [J]. *Leukemia*, 2014, 28(6): 1280-1288. DOI: 10.1038/leu.2013.355.

(收稿日期:2020-12-17)

(本文编辑:徐茂强)