

# HLA 匹配同胞供者异基因外周血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征 138 例疗效分析

王茜茜 刘子闲 赵小利 张桂新 姚剑峰 郑晓辉 张利宁 申昱妍 赵邢力  
何祎 黄勇 张荣莉 魏嘉璘 马巧玲 庞爱明 杨栋林 翟卫华 姜尔烈  
冯四洲 韩明哲

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),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:翟卫华,Email:zhaiweihua@ihcams.ac.cn

**【摘要】** 目的 评价人组织相容性抗原(HLA)匹配同胞供者外周血干细胞移植(MSD-PBSCT)治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的疗效。方法 回顾性总结 2005 年 9 月至 2017 年 12 月接受 MSD-PBSCT 治疗的 138 例 MDS 患者临床资料,观察患者总生存(OS)率、无病生存(DFS)率、复发(RR)率及非复发死亡率(NRM),分析影响移植预后的危险因素。结果 ①中位随访 1 050(4~4 988) d,3 年 OS 率、DFS 率分别为(66.6±4.1)%、(63.3±4.1)%,3 年累积 RR 率、NRM 分别为(13.9±0.1)%、(22.2±0.1)%。②单因素分析显示,发生Ⅲ~Ⅳ度急性移植物抗宿主病(aGVHD)、造血干细胞移植合并症指数(HCT-CI)≥2 分组和修订的国际预后积分系统(IPSS-R)极高危组的 OS 率均显著降低[(42.9±13.2)%对(72.9±4.2)%, $\chi^2=8.620$ , $P=0.003$ ;(53.3±7.6)%对(72.6±4.7)%, $\chi^2=6.681$ , $P=0.010$ ;(53.8±6.8)%对(76.6±6.2)%、(73.3±7.7)%, $\chi^2=6.337$ , $P=0.042$ ]。MDS 伴有原始细胞过多-2(MDS-EB2)和 MDS 转化急性髓系白血病(MDS-AML)患者,移植前接受化疗或去甲基化治疗不改善 OS[(60.4±7.8)%对(59.2±9.6)%, $\chi^2=0.042$ , $P=0.838$ ]。③多因素分析显示,HCT-CI 是影响移植后 OS 和 DFS 的独立危险因素( $P=0.012$ , $HR=2.108$ ,95% $CI$  1.174~3.785; $P=0.008$ , $HR=2.128$ ,95% $CI$  1.219~3.712)。结论 HCT-CI 评价 MDS 患者移植后预后优于 IPSS-R 预后分组;发生Ⅲ~Ⅳ度 aGVHD 是影响移植后 OS 的不良预后因素;MDS-EB2 和 MDS-AML 患者可以不化疗直接行 MSD-PBSCT。

**【关键词】** 骨髓增生异常综合征; 造血干细胞移植; 同胞供者; 预后因素

基金项目:国家自然科学基金(8167010871);天津市自然科学基金(18JCYBJC25300)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.009

## Outcomes of 138 myelodysplastic syndrome patients with HLA-matched sibling donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Wang Qianqian, Liu Zixian, Zhao Xiaoli, Zhang Guixin, Yao Jianfeng, Zheng Xiaohui, Zhang Lining, Shen Yuyan, Zhao Xingli, He Yi, Huang Yong, Zhang Rongli, Wei Jialin, Ma Qiaoling, Pang Aiming, Yang Donglin, Zhai Weihua, Jiang Erlie, Feng Sizhou, Han Mingzhe

Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhai Weihua, Email: zhaiweihua@ihcams.ac.cn

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the outcomes of myelodysplastic syndromes (MDS) patients who received HLA-matched sibling donor allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (MSD-PBSCT). **Methods** The clinical data of 138 MDS patients received MSD-PBSCT from Sep. 2005 to Dec. 2017 were retrospectively analyzed, and the overall survival (OS) rate, disease-free survival (DFS) rate, relapse rate (RR), non-relapse mortality (NRM) rate and the related risk factors were explored. **Results** ①After a median follow-up of 1 050 (range 4 to 4 988) days, the 3-year OS and DFS rates were (66.6±4.1)% and (63.3±4.1)%, respectively. The 3-year cumulative incidence of RR and NRM rates were (13.9±0.1)% and (22.2±0.1)%, respectively. ②Univariate analysis showed that patients with grade Ⅲ-Ⅳ acute graft-versus-host disease (aGVHD) or hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI)≥2

points or patients in very high-risk group of the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) had significantly decreased OS [(42.9±13.2)% vs (72.9±4.2)%,  $\chi^2 = 8.620$ ,  $P = 0.003$ ; (53.3±7.6)% vs (72.6±4.7)%,  $\chi^2 = 6.681$ ,  $P = 0.010$ ; (53.8±6.8)% vs (76.6±6.2)% vs (73.3±7.7)%,  $\chi^2 = 6.337$ ,  $P = 0.042$ ]. For MDS patients with excess blasts-2 (MDS-EB2) and acute myeloid leukemia patients derived from MDS (MDS-AML), pre-transplant chemotherapy or hypomethylating agents (HMA) therapy could not improve the OS rate [(60.4±7.8)% vs (59.2±9.6)%,  $\chi^2 = 0.042$ ,  $P = 0.838$ ]. ③Multivariate analysis indicated that the HCT-CI was an independent risk factor for OS and DFS ( $P = 0.012$ ,  $HR = 2.108$ , 95%  $CI$  1.174–3.785;  $P = 0.008$ ,  $HR = 2.128$ , 95%  $CI$  1.219–3.712). **Conclusions** HCT-CI was better than the IPSS-R in predicting the outcomes after transplantation. The occurrence of grade III–IV aGVHD is a poor prognostic factor for OS. For patients of MDS-EB2 and MDS-AML, immediate transplantation was recommended instead of receiving pre-transplant chemotherapy or HMA therapy.

**【Key words】** Myelodysplastic syndromes; Hematopoietic stem cell transplantation; Sibling donor; Prognostic factors

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (8167010871); National Natural Science Foundation of Tianjin (18JCYBJC25300)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.009

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,以病态造血、高风险向急性髓系白血病(AML)转化为特征<sup>[1]</sup>。近年来MDS分子学方面的相关研究进展很快,去甲基化药物(HMA)的应用在临床也日趋广泛,甚至有学者提出MDS的治疗进入去甲基化时代。但不可否认的是,目前为止异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)依然是唯一可能根治MDS的手段<sup>[2]</sup>。首选人组织相容性抗原(HLA)匹配同胞供者(MSD)allo-HSCT,外周血干细胞优于骨髓<sup>[3]</sup>。如何选择合适的MDS患者进行移植及改善移植疗效需要综合考虑患者因素和疾病因素两个方面。对于MDS疾病进展期的患者,早期移植可以获益<sup>[4]</sup>,但是移植前是否需要降低肿瘤负荷的治疗至今仍然是一个存在争议的问题。我们分析138例接受MSD-外周血干细胞移植(PBSCT)MDS患者临床资料,以期回答上述问题。

## 病例与方法

1. 病例:回顾性分析2005年9月至2017年12月在我院造血干细胞移植中心行MSD-PBSCT的138例MDS患者,其中男90例,女48例,中位年龄41(4~63)岁。诊断至移植的中位时间120(15~4434)d。根据WHO(2016)诊断标准,MDS伴有单系发育异常(MDS-SLD)3例、MDS伴环状铁粒幼红细胞(MDS-RS)1例、MDS伴有多系发育异常(MDS-MLD)38例、MDS伴有原始细胞过多-1(MDS-EB1)22例、MDS伴有原始细胞过多-2(MDS-EB2)47例、MDS未分类(MDS-U)2例、MDS转化AML(MDS-AML)23例、儿童难治性全血细胞

减少(RCC)2例,根据修订的国际预后积分系统(IPSS-R)对患者进行危险度分组,低危9例(6.5%)、中危39例(28.3%)、高危35例(25.4%)、极高危55例(39.8%)。采用造血干细胞移植合并症指数(HCT-CI)对患者合并症进行评分,其中HCT-CI < 2 分组95例(68.8%),HCT-CI ≥ 2 分组43例(31.2%)。

2. MDS-EB2及MDS-AML组患者移植前治疗:42例接受化疗/HMA治疗,包括23例(54.8%)接受化疗[主要为CAG方案(阿克拉霉素+阿糖胞苷+G-CSF)、HAG方案(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+G-CSF)、DA方案(柔红霉素+阿糖胞苷)等],10例(23.8%)接受HMA治疗[地西他滨(DAC)20 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×5 d],9例(21.4%)接受化疗联合HMA治疗(DAC+CAG方案),中位治疗2(1~5)个疗程,25例患者获完全缓解(CR),17例未缓解(NR)。28例移植前未接受化疗/HMA治疗。

3. 供者及干细胞回输:供者均为HLA配型中低分辨6/6位点或HLA配型高分辨10/10位点相合同胞供者,中位年龄40(9~61)岁。回输外周血单个核细胞(PBMNC)中位数为8(4~17)×10<sup>8</sup>/kg,CD34<sup>+</sup>细胞中位数为2.5(1~8)×10<sup>6</sup>/kg。

4. 预处理方案:均为清髓性预处理。134例接受白消安(Bu)+氟达拉滨(Flu)±阿糖胞苷(Ara-C)±环磷酰胺(Cy)的预处理方案,4例接受包含全身照射(TBI)的方案。

5. 移植抗宿主病(GVHD)预防:采用环孢素A(CsA)或者他克莫司(FK506)联合短疗程甲氨蝶呤(MTX)±霉酚酸酯(MMF)方案,2例患者由于肾功能损害采用MMF±西罗莫司。GVHD分级参照

美国西雅图标准。

6. 随访及疗效评定:植入指标、总生存(OS)率、无病生存(DFS)定义同文献[5]。随访至2019年8月31日,评价患者移植相关并发症的发生情况,OS、DFS及其影响因素等指标。

7. 统计学处理:采用SPSS 22.0及R 3.3.3软件进行数据分析,Kaplan-Meier曲线计算OS率、DFS率,组间比较应用Log-rank检验。复发(RR)率及非复发死亡率(NRM)采用竞争风险模型进行分析,以RR和NRM为竞争风险,Gray检验比较组间差异。多因素分析采用Cox回归探讨影响OS、DFS的相关危险因素。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 结 果

1. 造血重建:中性粒细胞重建的中位时间为13(11~23)d,6例患者未获得重建,均移植后早期死亡。血小板重建的中位时间为16.5(11~330)d,10例患者重建延迟,其中6例移植后早期死亡,4例再次回输供者外周血干细胞后获得重建。

2. GVHD发生情况:可评价的132例患者中,61例发生急性GVHD(aGVHD),中位发生时间为32.5(13~105)d,aGVHD累积发生率为(44.7±0.2)%,其中I~II度47例、III~IV度14例,III~IV度aGVHD累积发生率为(9.8±0.1)%。59例患者发生慢性GVHD(cGVHD),其中局限型37例、广泛型26例,存活100d以上患者cGVHD累积发生率为(49.5±0.2)%。

3. 感染及其他并发症:发生血流感染13例、肺炎感染42例、CMV血症17例、间质性肺炎2例、闭塞性细支气管炎5例(其中2例伴机化性肺炎)、肝静脉闭塞病3例、出血性膀胱炎8例、带状疱疹5例。

4. 复发情况:21例复发,复发中位时间为180(52~1460)d,3年累积RR率为(13.9±0.1)%;对于复发患者给予减停免疫抑制剂、化疗联合供者淋巴细胞输注(DLI)等治疗,其中5例经治疗后达CR,至今存活9(2~12)年。

5. 死亡原因:死亡46例,中位发生时间为227.5(4~2218)d,其中复发死亡16例,非复发相关死亡30例,中位发生时间为170.5(4~990)d,3年累积NRM为(22.2±0.1)%。其中9例死于III~IV度aGVHD、2例死于cGVHD、8例死于肺炎感染、7例死于多脏器功能衰竭、2例死于脑出血、2例死于感染性休克。

6. 疗效及随访:中位随访1050(4~4988)d,

92例存活,3年OS率及DFS率分别为(66.6±4.1)%和(63.3±4.1)%。移植后2例继发第二肿瘤,均为MDS-AML患者,移植前化疗NR,1例于移植后2年死于T细胞淋巴瘤,1例移植后5年继发急性早幼粒细胞白血病,经诱导、巩固及维持化疗2年治愈,现无病存活14年。

7. 影响因素分析:单因素分析显示患者年龄、供者年龄、供受者性别、GVHD预防方案、移植前铁蛋白水平、是否发生cGVHD等均不影响OS和DFS。对于MDS-EB2和MDS-AML患者而言,移植前是否接受化疗/HMA治疗不影响移植预后。HCT-CI评分、IPSS-R预后分组和是否发生III~IV度aGVHD均显著影响OS和DFS(表1)。

(1)HCT-CI评分对移植预后影响的单因素分析:HCT-CI≥2分患者OS率和DFS率均低于HCT-CI<2分[(53.3±7.6)%对(72.6±4.7)%, $\chi^2 = 6.681, P = 0.010$ ;(48.5±7.7)%对(70.0±4.8)%, $\chi^2 = 7.037, P = 0.008$ ]。且HCT-CI≥2分NRM更高[(32.6±0.5)%对(15.0±0.1)%, $P = 0.010$ ],但RR率差异无统计学意义[(16.4±0.3)%对(12.8±0.1)%, $P = 0.630$ ]。HCT-CI<2分的93例患者中6例发生III~IV度aGVHD,HCT-CI≥2分的39例患者中有8例发生III~IV度aGVHD( $P = 0.017$ )。

(2)IPSS-R预后分组对移植预后影响的单因素分析:根据IPSS-R预后分组,极高危组患者的OS率和DFS率均显著低于低/中危及高危组患者[(53.8±6.8)%、(76.6±6.2)%、(73.3±7.7)%, $\chi^2 = 6.337, P = 0.042$ ;(44.7±6.8)%、(77.1±6.1)%、(74.2±7.4)%, $\chi^2 = 12.860, P = 0.002$ ]。

(3)III~IV度aGVHD对移植预后影响的单因素分析:移植后发生III~IV度aGVHD与未发生的患者相比,OS率和DFS率均下降[(42.9±13.2)%对(72.9±4.2)%, $\chi^2 = 8.620, P = 0.003$ ;(28.6±12.1)%对(70.7±4.2)%, $\chi^2 = 18.569, P < 0.001$ ],NRM升高[(42.9±2.0)%对(13.7±0.1)%, $P = 0.001$ ],RR差异无统计学意义[(21.4±1.3)%对(13.8±0.1)%, $P = 0.420$ ]。

(4)MDS-EB2和MDS-AML组患者移植前化疗/HMA治疗对移植预后影响的单因素分析:移植前化疗/HMA治疗组与未治疗组的OS率和DFS率差异均无统计学意义[(60.4±7.8)%对(59.2±9.6)%, $\chi^2 = 0.042, P = 0.838$ ;(51.9±7.8)%对(59.3±9.6)%, $\chi^2 = 0.203, P = 0.652$ ];治疗后获CR患者(25例)OS率和DFS率高于治疗后NR患者(17例),

但差异无统计学意义,未治疗组的OS率和DFS率介于CR和NR两组之间(表1)。

8. 影响OS、DFS的多因素分析:将HCT-CI评分、IPSS-R预后分组、诊断纳入多因素分析,结果显

示HCT-CI评分是影响OS和DFS的独立危险因素( $P=0.012$ ,  $HR=2.108$ , 95%  $CI$  1.174~3.785;  $P=0.008$ ,  $HR=2.128$ , 95%  $CI$  1.219~3.712),而IPSS-R预后分组并非OS和DFS的独立危险因素(表2)。

表1 影响骨髓增生异常综合征(MDS)患者MSD-PBSCT后总生存及无病生存的单因素分析

影响因素	例数	总生存			无病生存		
		率(%)	$\chi^2$ 值	$P$ 值	率(%)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
患者年龄			0.484	0.487		0.115	0.734
<40岁	62	68.8±6.0			64.3±6.1		
≥40岁	76	64.9±5.6			62.4±5.7		
供者年龄			1.493	0.222		0.877	0.349
<40岁	66	70.5±5.7			66.3±5.9		
≥40岁	72	63.1±5.8			60.4±5.9		
供受者性别			5.378	0.146		5.142	0.162
男-男	44	61.1±7.4			59.1±7.4		
男-女	30	78.0±8.1			75.3±8.2		
女-女	18	83.3±8.8			77.8±9.8		
女-男	46	57.2±7.6			52.9±7.6		
诊断			4.833	0.184		10.727	0.013
其他	46	78.1±6.1			78.1±6.1		
MDS-EB1	22	63.6±10.3			59.1±10.5		
MDS-EB2	47	63.2±7.5			62.5±7.3		
MDS-AML	23	52.2±10.4			39.1±10.2		
IPSS-R分组			6.337	0.042		12.860	0.002
低/中危	48	76.6±6.2			77.1±6.1		
高危	35	73.3±7.7			74.2±7.4		
极高危	55	53.8±6.8			44.7±6.8		
HCT-CI评分			6.681	0.010		7.037	0.008
<2分	95	72.6±4.7			70.0±4.8		
≥2分	43	53.3±7.6			48.5±7.7		
移植前铁蛋白水平			0.010	0.919		0.004	0.949
<1 000 μg/L	59	66.3±6.4			65.7±6.2		
≥1 000 μg/L	61	68.3±6.0			66.7±6.1		
GVHD预防方案			0.747	0.387		2.049	0.152
含CsA	67	70.4±5.8			69.4±5.7		
含FK506	69	63.2±5.9			57.6±6.0		
移植前是否化疗/HMA治疗 <sup>a</sup>			0.042	0.838		0.203	0.652
是	42	60.4±7.8			51.9±7.8		
否	28	59.2±9.6			59.3±9.6		
移植前化疗/HMA治疗疗效 <sup>a</sup>			1.887	0.389		1.157	0.561
完全缓解	25	70.9±9.4			59.7±9.9		
未缓解	17	45.8±12.4			40.3±12.1		
未治疗	28	59.2±9.6			59.3±9.6		
aGVHD分组			8.620	0.003		18.569	0.000
0~Ⅱ度	118	72.9±4.2			70.7±4.2		
Ⅲ~Ⅳ度	14	42.9±13.2			28.6±12.1		
有无cGVHD <sup>b</sup>			2.195	0.138		1.258	0.262
无	65	67.3±5.9			64.5±5.9		
有	63	76.6±5.5			72.1±5.8		

注:MSD-PBSCT:HLA匹配同胞供者外周血干细胞移植;其他:MDS伴有单系发育异常、MDS伴环状铁粒幼红细胞、MDS伴有多系发育异常、MDS未分类、儿童难治性全血细胞减少;MDS-EB1:MDS伴有原始细胞过多-1;MDS-EB2:MDS伴有原始细胞过多-2;MDS-AML:MDS转化的急性髓系白血病;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;化疗/HMA治疗:化疗主要为CAG方案(阿克拉霉素+阿糖胞苷+G-CSF)、HAG方案(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+G-CSF)、DA方案(柔红霉素+阿糖胞苷),HMA治疗为地西他滨 $20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$ ;aGVHD:急性移植物抗宿主病;cGVHD:慢性移植物抗宿主病。<sup>a</sup>在70例MDS-EB2、MDS-AML患者中进行分析;<sup>b</sup>在存活100 d以上患者中进行分析

提示相对于IPSS-R预后分组,HCT-CI评分对MDS移植后疗效有更好的预测价值。

## 讨 论

作为目前唯一可能治愈MDS的手段,allo-HSCT具有较好的疗效,从干细胞来源看,外周血干细胞优于骨髓<sup>[3]</sup>;从移植方式看,MSD移植优于单倍型移植<sup>[6]</sup>。本研究中138例MDS患者进行MSD-PBSCT的3年OS率、DFS率分别为(66.6±4.1)%、(63.3±4.1)%,疗效良好,可能与患者较年轻,多采用Bu+Flu±Ara-C±Cy的清髓性预处理方案有关。本组患者的死亡原因主要为NRM,其中Ⅲ~Ⅳ度aGVHD占NRM的30%(9/30)。因此,采取有效措施预防和减轻严重aGVHD对于改善MDS患者移植预后至关重要。

HCT-CI是独立于年龄的预测移植后NRM和OS的重要指标<sup>[7]</sup>。随着HCT-CI评分的增加,MDS患者移植后死亡率升高,但并未得出完全不能从HSCT中获益的HCT-CI评分数值<sup>[8]</sup>。对于老年患者,HCT-CI≥3分的MDS患者移植后NRM显著升高(49%对20%)<sup>[9]</sup>。本研究中HCT-CI≥2分患者NRM和Ⅲ~Ⅳ度aGVHD发生率均显著升高,HCT-CI是影响移植后OS和DFS的独立危险因素。目前多数研究认为对于年龄偏大和一般情况较差的MDS患者,减低剂量的预处理方案可以降低NRM<sup>[10]</sup>。因此,对于移植前伴有其他器官合并症的MDS患者能否采取个体化的预处理方案等以降低移植后的NRM需要进一步探讨。

IPSS-R预后分组纳入了最新的细胞遗传学分类、细化了骨髓原始细胞比例和血细胞减少程度,相比IPSS预后分组具有更好的预后评估价值<sup>[11]</sup>。目前研究认为,对于MDS疾病早期患者,即IPSS-R极低危和低危组患者,延迟移植可以获益,而对于有合适供者的中高危组MDS患者,建议尽早进行移植治疗<sup>[12]</sup>。本研究我们发现IPSS-R极高危组患者

移植OS率和DFS率明显低于IPSS-R低/中危及高危组患者,提示对于MDS患者应在疾病进展至IPSS-R极高危组前进行移植治疗。

HCT-CI和IPSS-R分别从患者因素和疾病因素两个方面预测MDS患者移植后的疗效,本研究中多因素分析发现,HCT-CI评分对移植后疗效的预测价值优于IPSS-R预后分组。目前也有研究将疾病相关危险因素和HCT-CI/患者年龄等因素组合成新的预后模型以更好预测MDS患者移植后的OS<sup>[13]</sup>。此外,近年来,分子遗传学因素在MDS患者预后和治疗选择中的作用越来越重要,研究表明TP53突变的MDS患者移植后生存时间短、复发率高,并且与患者年龄和移植前预处理方案无关<sup>[14-15]</sup>。因此,基因检测和临床、患者特征结合可能更有助于对MDS患者预后风险进行精确分层,进而有助于MDS患者的治疗决策。

既往对于MDS-EB2和MDS-AML患者,多在移植前进行化疗/HMA治疗,期望达到CR后再进行allo-HSCT以降低肿瘤负荷、控制疾病进展、减少移植后复发。但是,移植前化疗/HMA治疗只能改善部分患者的生存,而化疗相关的感染、脏器功能损害、输血增多等可能会导致患者延迟甚至丧失进行allo-HSCT的机会,并增加非复发死亡风险<sup>[16]</sup>。HMA虽然具有较好的耐受性,但治疗缓解率仅7%~17%<sup>[17]</sup>,而且缓解时间短。有研究认为MDS患者移植后复发常伴随克隆演进,而移植前治疗或可影响这一过程<sup>[18]</sup>。也有研究证实,即使有治疗反应的患者,DAC治疗也不能消除特定的异常克隆<sup>[19]</sup>。与移植前接受减低肿瘤负荷治疗的患者相比,未接受治疗的患者在移植后复发时对HMA挽救治疗及DLI治疗有显著升高的治疗反应,这可能会转变为该组患者复发后的生存优势<sup>[20]</sup>。本研究显示移植前是否化疗/HMA治疗不影响OS及DFS,虽然化疗/HMA治疗CR组患者的OS率和DFS率要优于其他两组,但移植前接受化疗/HMA治疗的CR

表2 影响138例骨髓增生异常综合征(MDS)患者MSD-PBSCT后总生存及无病生存的多因素分析

影响因素	总生存			无病生存		
	P值	HR	95% CI	P值	HR	95% CI
HCT-CI评分(<2分,≥2分)	0.012	2.108	1.174~3.785	0.008	2.128	1.219~3.712
IPSS-R预后分组(低/中危,高危,极高危)	0.130	1.434	0.899~2.288	0.057	1.551	0.987~2.436
诊断(其他,MDS-EB1,MDS-EB2,MDS-AML)	0.643	1.085	0.768~1.534	0.265	1.200	0.871~1.654

注:MSD-PBSCT:HLA匹配同胞供者外周血干细胞移植;HCT-CI:造血干细胞移植合并症指数;IPSS-R:修订的国际预后积分系统;其他:MDS伴有单系发育异常、MDS伴环状铁粒幼红细胞、MDS伴有多系发育异常、MDS未分类、儿童难治性全血细胞减少;MDS-EB1:MDS伴有原始细胞过多-1;MDS-EB2:MDS伴有原始细胞过多-2;MDS-AML:MDS转化的急性髓系白血病

率仅59.5% (25/42), 并且接受化疗/HMA治疗后NR组患者的OS率和DFS率明显下降。因此, 对于MDS-EB2和MDS-AML患者, 移植前化疗/HMA治疗不能改善疗效, 对该组患者移植前可以不进行化疗/HMA治疗直接行MSD-PBSCT。

综上, MSD-PBSCT治疗MDS具有较好的疗效, HCT-CI是优于IPSS-R预后分组的移植后疗效预测因素, HCT-CI $\geq$ 2分的患者Ⅲ~Ⅳ度aGVHD的发生率更高, 发生Ⅲ~Ⅳ度aGVHD是影响移植后OS的不良预后因素。对于MDS-EB2和MDS-AML患者而言, 移植前化疗/HMA治疗不能改善预后, 可以直接行MSD-PBSCT。

### 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/jncn.2017.0007.
- [2] Platzbecker U. Treatment of MDS [J]. Blood, 2019, 133(10):1096-1107. DOI: 10.1182/blood-2018-10-844696.
- [3] Yu X, Liu L, Xie Z, et al. Bone marrow versus peripheral blood as a graft source for haploidentical donor transplantation in adults using post-transplant cyclophosphamide: A systematic review and meta-analysis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 133:120-128. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.017.
- [4] Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System [J]. Leukemia, 2017, 31(11):2449-2457. DOI: 10.1038/leu.2017.88.
- [5] 赵小利, 姜尔烈, 翟卫华, 等. 含地西他滨预处理方案异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征/慢性粒-单核细胞白血病的疗效及安全性 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(6):467-471. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.004.
- [6] Wang Y, Wang HX, Lai YR, et al. Haploidentical transplant for myelodysplastic syndrome: registry-based comparison with identical sibling transplant [J]. Leukemia, 2016, 30(10):2055-2063. DOI: 10.1038/leu.2016.110.
- [7] Mishra A, Anasetti C. Selection of Patients With Myelodysplastic Syndrome for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016, 16 Suppl: S49-52. DOI: 10.1016/j.clml.2016.02.023.
- [8] Saber W, Horowitz MM. Transplantation for myelodysplastic syndromes: who, when, and which conditioning regimens [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016(1):478-484. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.478.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Cutler C. Timing of allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes and aplastic anemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2014, 2014(1):77-81. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.77.
- [13] Kongtim P, Parmar S, Milton DR, et al. Impact of a novel prognostic model, hematopoietic cell transplant-composite risk (HCT-CR), on allogeneic transplant outcomes in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(6):839-848. DOI: 10.1038/s41409-018-0344-9.
- [14] 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.
- [15] Kim YJ, Jung SH, Hur EH, et al. TP53 mutation in allogeneic hematopoietic cell transplantation for de novo myelodysplastic syndrome [J]. Leuk Res, 2018, 74:97-104. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.10.004.
- [16] Alessandrino EP, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Should cytoreductive treatment be performed before transplantation in patients with high-risk myelodysplastic syndrome? [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(21):2761-2762. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.0525.
- [17] 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.
- [18] Jacoby MA, Duncavage EJ, Chang GS, et al. Subclones dominate at MDS progression following allogeneic hematopoietic cell transplant [J]. JCI Insight, 2018, 3(5): DOI: 10.1172/jci.insight.98962.
- [19] Merlevede J, Droin N, Qin T, et al. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents [J]. Nat Commun, 2016, 7:10767. DOI: 10.1038/ncomms10767.
- [20] 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.

(收稿日期:2019-11-14)

(本文编辑:刘爽)