

· 综述 ·

异基因造血干细胞移植治疗慢性粒单核细胞白血病的 研究进展

施圆圆¹ 白雪莲² 冯四洲¹

¹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 国家血液病临床医学研究中心,天津 300020;²青岛市中心血站 266000

通信作者:冯四洲,Email:szfeng@ihcams.ac.cn

【摘要】慢性粒单核细胞白血病(CMML)是一种罕见的骨髓造血干细胞的克隆性疾病,预后较差,予羟基脲、去甲基化药物及联合化疗等治疗效果均不佳,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一能治愈 CMML 的方法。应于确诊后尽早行 allo-HSCT,移植前患者如能获得完全缓解(CR)能明显改善 allo-HSCT 的疗效。移植后 CMML 复发的预后极差,是受者常见的死亡原因之一,早期预防性使用供者淋巴细胞输注(DLI)可能改善受者的疗效。

【关键词】造血干细胞移植;慢性粒单核细胞白血病;治疗效果

基金项目:天津市自然科学基金(18JCZDJC34400);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-017);中央级公益性科研院所基本科研业务费(2018PT32034)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.05.015

慢性粒单核细胞白血病(CMML)是一种罕见的骨髓造血干细胞的克隆性疾病,多见于老年患者,诊断时中位年龄 70~75 岁,男性多见^[1-6]。CMML 患者预后较差,中位存活时间数月数年不等,其中 15%~30% 的患者会进展成急性髓系白血病(AML)^[1,7-9],予羟基脲、去甲基化药物及联合化疗等治疗效果均不佳,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一能治愈 CMML 的方法。本文中我们对 CMML 患者 allo-HSCT 的时机选择,影响移植效果的因素,以及移植后白血病复发的治疗等方面的研究进展进行综述。

一、allo-HSCT 治疗 CMML 的适应证与时机

因 CMML 发病率低,无针对 CMML 患者行 allo-HSCT 的前瞻性大样本的研究,故目前对于 CMML 患者 allo-HSCT 的适应证和时机尚无共识,但多数学者认为,CMML 患者在确诊后早期及达最佳的缓解状态后宜尽早进行移植治疗。Symeonidis 等^[10]研究发现,CMML 患者从诊断至 allo-HSCT 时间 <12 个月者与 ≥12 个月者相比较,移植后 4 年无复发存活率(RFS)明显较好(29%与 22%, $P=0.03$),总体存活率(OS)较好(34%与 30%, $P=0.07$),而移植后 1 年非复发死亡率(NRM)较低(29%与 34%, $P=0.07$);同时发现,移植时完全缓解(CR)者在移植后 4 年的 OS、RFS 明显优于非 CR 者(OS 分别为 42%与 30%, $P=0.005$;RFS 分别为 36%与 24%, $P=0.001$),而移植后 1 年的 NRM 明显低于非 CR 者(25%与 33%, $P=0.002$)。其他一些研究^[11-14]也显示,CMML 患者在确诊后早期或低肿瘤负荷的情况下行造血干细胞移植的预后较好。另外,CMML 多见于老年人,因近年 allo-HSCT 预处理方案改善及支持治疗进步,使部分老年 CMML 患者能从 allo-HSCT 中获益。

Symeonidis 等^[10]回顾性分析 513 例 CMML 患者接受 allo-HSCT 的临床资料,患者中位年龄 53.1 岁(18.5~75.4 岁),其中 <50 岁 214 例,≥50 岁 299 例,两组患者间移植后 1 年 NRM 及移植后 4 年 OS、RFS、复发率的差异均无统计学意义。因此,CMML 患者在确诊后早期及达最佳的缓解状态后宜尽早进行移植治疗;年龄不是移植禁忌,对于合并症少、体能状态佳的 CMML 患者均可考虑行 allo-HSCT 治疗。

二、影响 CMML 患者 allo-HSCT 疗效的因素

1. 患者的危险度分层:CMML 特定预后积分系统(CPSS)是近年 CMML 新出较好的预后判定系统,能预测 CMML 患者中位存活时间及疾病进展为 AML 的风险。Such 等^[9]对 558 例 CMML 患者的回顾性研究,按 CMML 疾病的世界卫生组织(WHO)分型、FAB 分型、细胞遗传学、是否依赖输注红细胞分为低危组、中危-1 组、中危-2 组、高危组,四组患者移植后中位 OS(分别为 72 个月、31 个月、13 个月、5 个月, $P<0.001$)及移植后 5 年累积 AML 转化率(分别为 13%、29%、60%、73%, $P<0.001$)均存在显著性差异。Liu 等^[15]对 209 例行 allo-HSCT 的 CMML 患者进行回顾性研究,发现低危、中危-1 组患者移植后 5 年无病存活率(DFS)(26%和 14%, $P=0.07$)、OS(44%和 18%, $P=0.001$)均高于中危-2、高危组患者。故 CMML 患者的危险度越低,移植疗效越好,有条件者应尽早行 allo-HSCT 治疗。

2. 染色体核型及基因突变:目前多数研究认为,染色体核型能判定 CMML 患者预后,对于 CMML 患者行 allo-HSCT 治疗的预后也具有一定的影响。Such 等^[16]研究发现,约 30% 的 CMML 患者存在染色体核型异常,常见异常核型为 +8、-Y、+21、del(20q)、-7q、7 号染色单体。将

CMML 患者按染色体核型分为 3 组,低危组为正常核型或 Y 染色体缺失,高危组为 +8 或 7 号染色体异常或复杂核型,其余异常染色体核型为中危组,结果发现低危、中危、高危组患者 OS 率存在显著差异(分别为 35%、26%、4%, $P < 0.001$),高危组患者存活时间短、易转化为 AML,因此,高危组 CMML 患者一旦确诊,宜尽早行 allo-HSCT。Motohashi 等^[17]研究分析了 38 例 CMML 患者 allo-HSCT 疗效,按染色体核型预后分组,低危组、中位组、高危组患者移植后 3 年 OS 分别为 56.7%、12.5%和 0,具有显著性差异($P = 0.01$)。Eissa 等^[18]回顾性分析 85 例 CMML 患者 allo-HSCT 疗效,高危染色体核型患者的总体死亡率($HR = 2.12, P = 0.02$)明显高于非高危染色体核型患者。Symeonidis 等^[10]研究发现,染色体核型正常患者的 4 年累积复发率低于染色体核型非正常患者(35%和 49%, $P = 0.07$),而染色体核型正常患者移植后 4 年 OS(36%和 18%, $P = 0.09$)、RFS(24%和 19%, $P = 0.38$)均优于染色体核型非正常患者。因此,染色体核型是影响 CMML 患者 allo-HSCT 疗效的重要因素。

约 90% 的 CMML 患者检测到基因突变,常见的基因突变有 TET2(39%~60%)、SRSF2(38.8%~50%)、ASXL1(35%~47%)、NRAS(10%~20%)、KRAS(5%~10%)、CBL(8.4%~15%)、RUNX1(7.9%~20%)、DNMT3A(2%~10%)、SETBP1(5%~19%)、SF3B1(5%~10%)^[1-2,8,19-26],其中存在 ASXL1 突变的患者预后较差^[1-2,8,23-26]。但 Patnaik 等^[27]研究发现,在 < 65 岁的 CMML 患者中,基因突变 ASXL1、SRSF2 对于 allo-HSCT 的预后无明显影响(P 值分别为 0.9、0.5)。故基因突变对于行 allo-HSCT 的 CMML 患者预后的影响尚需大样本的前瞻性研究来明确。

3. 移植前脾脏肿大:CMML 患者起病时多数合并脾脏肿大,脾脏肿大的患者一般情况差以及脾脏明显肿大亦是白血病控制不佳的一种表现,所以移植前脾脏肿大的患者可能预示预后不佳。Park 等^[28]回顾性分析了 73 例 CMML 患者 allo-HSCT 临床资料,患者中位年龄 53 岁,中位随访时间 23 个月,其中 36% 的患者移植时具有脾脏肿大,多因素分析显示移植时脾脏肿大患者的 OS($HR 0.48, P = 0.04$)、无事件存活率($HR 0.44, P = 0.02$)明显低于移植时脾脏无明显肿大患者;移植前脾脏肿大患者移植后 2 年 OS 仅为 28%,其他患者可达 52%,两者之间差异具有统计学意义($P = 0.03$)。鉴于 Park 等^[28]研究为小样本回顾性研究,故移植前脾脏肿大对于 CMML 患者 allo-HSCT 疗效的预后意义尚需大样本前瞻性研究来明确。

4. 移植前治疗:CMML 患者 allo-HSCT 前是否需要治疗存在争议,多数学者认为,移植前治疗使 CMML 患者获得 CR 会提高 allo-HSCT 疗效。Symeonidis 等^[10]回顾性分析 513 例 CMML 患者 allo-HSCT 临床资料,移植前达 CR 患者移植后 4 年 OS(42%与 30%, $P = 0.005$)、RFS(36%与 24%, $P = 0.001$)明显优于非 CR 患者,而 1 年 NRM 明显低

于非 CR 患者(25%与 33%, $P = 0.002$)。Itonaga 等^[29]也对 159 例 CMML 患者 allo-HSCT 前治疗与疗效关系进行分析,其中移植前非 CR 患者的移植后 OS 明显低于达 CR 患者($HR 2.09, P = 0.036$)。以上二研究均提示 CMML 患者移植前如能获得 CR,则 allo-HSCT 疗效明显优于非 CR 患者。另外 Kongtim 等^[30]回顾性研究 83 例 CMML 患者 allo-HSCT 疗效,其中 37 例患者移植前接受至少三个疗程的去甲基化药物(HMA)治疗、41 例患者接受强烈化疗、5 例患者接受支持治疗,结果发现移植前接受至少 3 个疗程 HMA 治疗的患者,移植后 3 年复发率明显低于接受强烈化疗、支持治疗的患者(22%与 35%, $P = 0.03$),而移植后 3 年无进展存活率明显高于接受强烈化疗、支持治疗的患者(43%与 27%, $P = 0.04$)。但也有研究认为 CMML 患者移植前治疗对 allo-HSCT 疗效无明显影响,Liu 等^[15]回顾性研究 209 例 CMML 患者 allo-HSCT 疗效,结果发现移植前治疗(化疗或 HMA)对于 CMML 患者的移植预后无显著影响。故对于 CMML-2 型患者,移植前可考虑使用 HMA 等治疗降低肿瘤负荷来提高移植疗效。

5. 供者选择及造血干细胞来源:CMML 患者行 allo-HSCT 首选同胞相合供者。Itonaga 等^[29]比较了 159 例 CMML 患者采取不同供者来源 allo-HSCT 疗效差异,其中 51 例行同胞全相合(MRD)移植、66 例行无关相合供者骨髓(U-BM)移植、30 例行无关相合供者脐血(U-CB)移植、12 例行同胞不全相合(MMRD)移植,结果移植后 3 年 OS 分别为 50.4%、31.4%、15.4%、16.7%,MRD 移植患者的 OS 明显高于其余供者类型移植患者,U-BM 移植患者的 OS 明显高于 U-CB 移植与 MMRD 移植患者;U-CB 移植患者的移植相关死亡率明显高于其余供者类型移植患者($P = 0.010$)。

近年来,由于移植技术进步,使无关全相合造血干细胞移植(HSCT)、单倍体 HSCT 疗效得到提高。Symeonidis 等^[10]比较了 CMML 患者行同胞全相合与无关全相合 HSCT 疗效,结果发现移植后 1 年 NRM(29%和 33%, $P = 0.14$)及移植后 4 年 RFS(27%和 26%, $P = 0.66$)、OS(34%和 31%, $P = 0.14$)、复发率(35%和 30%, $P = 0.29$)均无显著性差异。Di Stasi 等^[31]比较了 227 例 MDS/AML 患者接受同胞全相合(87 例)、非血缘(108 例)及单倍体 HSCT(32 例),移植后 3 年 DFS 分别为 36%、27%及 30%,差异均无统计学意义($P = 0.120$)。

Liu 等^[15]研究 209 例 CMML 患者,其中 33 例行骨髓干细胞移植、176 例行周血干细胞移植,周血干细胞移植患者的 OS 明显高于骨髓干细胞移植患者($HR 0.584, P = 0.02$)。

故对于 CMML 患者首选同胞全相合造血干细胞移植,对于缺乏同胞全相合的 CMML 患者,无关全相合移植、单倍体移植是有效替代手段。

6. 预处理方案:多数学者认为,对于 CMML 患者预处理方案应根据患者年龄及体能状态决定。欧洲血液及骨髓移

植组对 513 例接受 allo-HSCT 的 CMML 患者的回顾性研究^[10],患者中位年龄 53 岁,其中 226 例患者接受减低剂量预处理(RIC)、249 例患者接受清髓性预处理(MAC),二者间移植后 4 年 OS(31%和 34%, $P=0.91$)、RFS(24%和 27%, $P=0.89$)、复发率(37%和 32%, $P=0.37$)的差异均无统计学意义。此研究显示,RIC 预处理并未使患者移植后 OS 升高,且复发死亡仍是 CMML 患者 allo-HSCT 后的主要死亡原因之一。Lim 等^[32]对 10 例接受 allo-HSCT 的 MDS/MPN 患者(其中 CMML 患者 7 例)的回顾性研究,结果发现接受 MAC 患者的 OS(80%和 20%, $P=0.15$)优于接受 RIC 的患者,RFS 明显优于接受 RIC 患者(100%和 20%, $P=0.04$)。故对于年龄较大、合并症多的患者行 allo-HSCT 时可考虑使用 RIC 预处理治疗,而对于年龄较小、一般情况较好的患者行 allo-HSCT 时仍建议使用清髓性预处理治疗以减少移植后复发率。

三、移植后白血病复发的治疗

移植后白血病复发是 CMML 患者 allo-HSCT 后主要的死亡原因之一^[10,18]。Symeonidis 等^[10]回顾性分析 513 例 CMML 患者,allo-HSCT 后 4 年复发率为 32%。移植后复发的 CMML 患者预后极差,目前无确切有效的治疗方案。一些回顾性研究显示,移植后发生移植物抗宿主病(GVHD)的 CMML 患者复发率较低,考虑是移植物抗肿瘤效应存在的间接证据^[13,33-34]。Elliott 等^[35]曾对 allo-HSCT 后 5 例形态学复发患者行供者淋巴细胞输注(DLI),但只有 1 例患者达缓解。Krishnamurthy 等^[36]研究发现,对于形态学复发的 CMML 患者行 DLI 均无效,因此 DLI 对于 CMML 患者复发的治疗作用有限。孙于谦等^[37]研究发现,对于 4 例 CMML 转 AML 患者于 allo-HSCT 后予预防性 DLI 治疗,其中仅 1 例患者复发。故 CMML 患者 allo-HSCT 后定期监测供受者嵌合度,予预防性 DLI 或者早期干预行 DLI 或许能提高疗效、减少复发。

四、结论

综上,allo-HSCT 是目前唯一可治愈 CMML 的手段,如有同胞相合供者,应于确诊后尽早行同胞相合供者周围造血干细胞移植;若无合适供者,无关相合供者移植、单倍体移植是有效替代手段。年轻及一般状况较好的患者首选清髓性预处理方案移植,而老年及合并其他疾病的患者则选择 RIC 方案移植。移植前患者如能获得 CR 能明显改善 allo-HSCT 疗效。移植后复发是 CMML 患者 allo-HSCT 后常见死亡原因之一,复发后预后极差,早期预防性 DLI 也许可能改善患者疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19):2428-2436. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3314.

[2] Patnaik MM, Itzykson R, Lasho TL, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28(11):2206-2212. DOI: 10.1038/leu.2014.125.

[3] Patnaik MM, Padron E, LaBorde RR, et al. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes [J]. *Leukemia*, 2013, 27(7):1504-1510. DOI: 10.1038/leu.2013.88.

[4] Adès L, Sekeres MA, Wolfrohm A, et al. Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(6):609-613. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.01.004.

[5] Rivera Duarte A, Armengol Alonso A, Sandoval Cartagena E, et al. Blastic Transformation in Mexican Population With Chronic Myelomonocytic Leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(8):532-538. DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.029.

[6] El-Fattah MA. Clinical Prognostic Factors and Survival Outcome Of Chronic Myelomonocytic Leukemia: Reviewing 3, 686 Patients [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(8):e119-21. DOI: 10.1016/j.clml.2016.04.018.

[7] 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.

[8] Elena C, Galli A, Such E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2016, 128(10):1408-1417. DOI:10.1182/blood-2016-05-714030.

[9] Such E, Germing U, Malcovati L, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(15):3005-3015. DOI:10.1182/blood-2012-08-452938.

[10] Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L, et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(2):239-246. DOI: 10.1111/bjh.13576.

[11] Kerbaui DM, Chyou F, Gooley T, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(9):713-720. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.05.008.

[12] Zang DY, Deeg HJ, Gooley T, et al. Treatment of chronic myelomonocytic leukaemia by allogeneic marrow transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2000, 110(1):217-222.

[13] Kröger N, Zabelina T, Guardiola P, et al. Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukaemia. A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. *Br J Haematol*, 2002, 118(1):67-73.

[14] Sharma P, Shinde SS, Damlaj M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant in adult patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm (MDS/MPN) overlap syndromes [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(4):872-881. DOI: 10.1080/10428194.

2016. 1217529.
- [15] Liu HD, Ahn KW, Hu ZH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(5):767-775. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.01.078.
- [16] Such E, Cervera J, Costa D, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2011, 96(3):375-383. DOI: 10.3324/haematol.2010.030957.
- [17] Motohashi K, Fujisawa S, Doki N, et al. Cytogenetic risk stratification may predict allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes for chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(6):1332-1337. DOI: 10.1080/10428194.2017.1387913.
- [18] Eissa H, Gooley TA, Sorror ML, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(6):908-915. DOI:10.1016/j.bbmt.2010.09.018.
- [19] Padron E, Garcia-Manero G, Patnaik MM, et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies[J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5:e333. DOI: 10.1038/bcj.2015.53.
- [20] Patnaik MM, Barraco D, Lasho TL, et al. DNMT3A mutations are associated with inferior overall and leukemia-free survival in chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(1):56-61. DOI: 10.1002/ajh.24581.
- [21] Grossmann V, Kohlmann A, Eder C, et al. Molecular profiling of chronic myelomonocytic leukemia reveals diverse mutations in >80% of patients with TET2 and EZH2 being of high prognostic relevance[J]. *Leukemia*, 2011, 25(5):877-9. DOI: 10.1038/leu.2011.10.
- [22] Saez B, Walter MJ, Graubert TA. Splicing factor gene mutations in hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2017, 129(10):1260-1269. DOI: 10.1182/blood-2016-10-692400.
- [23] Patnaik MM, Lasho TL, Vijayvargiya P, et al. Prognostic interaction between ASXL1 and TET2 mutations in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood Cancer J*. 2016, 6:e385. doi: 10.1038/bcj.2015.113.
- [24] Patnaik MM, Tefferi A. Cytogenetic and molecular abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6:e393. DOI: 10.1038/bcj.2016.5.
- [25] Duchmann M, Yalniz FF, Sanna A, et al. Prognostic Role of Gene Mutations in Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Hypomethylating Agents [J]. *EBioMedicine*, 2018, 31:174-181. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.04.018.
- [26] McCullough KB, Patnaik MM. Chronic Myelomonocytic Leukemia; a Genetic and Clinical Update[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2015, 10(3):292-302. DOI: 10.1007/s11899-015-0271-4.
- [27] Patnaik MM, Wassie EA, Padron E, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in younger patients: molecular and cytogenetic predictors of survival and treatment outcome[J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5:e280. DOI: 10.1038/bcj.2015.9.
- [28] Park S, Labopin M, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire[J]. *Eur J Haematol*, 2013, 90(5):355-364. DOI: 10.1111/ejh.12073.
- [29] Itonaga H, Aoki K, Aoki J, et al. Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia; A Nationwide Retrospective Analysis in Japan[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(4):840-848. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.016.
- [30] Kongtim P, Popat U, Jimenez A, et al. Treatment with hypomethylating agents before allogeneic stem cell transplant improves progression-free survival for patients with chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(1):47-53. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.031.
- [31] Di Stasi A, 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.
- [32] Lim SN, Lee JH, Lee JH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood Res*, 2013, 48(3):178-184. DOI:10.5045/br.2013.48.3.178.
- [33] Itonaga H, Iwanaga M, Aoki K, et al. Impacts of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: A nationwide retrospective study[J]. *Leuk Res*, 2016, 41:48-55. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.12.009.
- [34] Laport GG, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(2):246-55. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.11.012.
- [35] Elliott MA, Tefferi A, Hogan WJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(11):1003-1008. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705369.
- [36] Krishnamurthy P, Lim ZY, Nagi W, et al. Allogeneic haematopoietic SCT for chronic myelomonocytic leukaemia: a single-centre experience[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(10):1502-1507. DOI: 10.1038/bmt.2009.375.
- [37] 孙于谦, 许兰平, 刘代红, 等. 异基因造血干细胞移植治疗慢性粒-单核细胞白血病 12 例报道[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(2):113-116. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-2727.2013.02.006.

(收稿日期:2019-02-23)