

异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征 49 例临床分析*

於芳芳¹ 杨隽¹ 姜杰玲¹ 蔡宇¹ 李肃¹ 许晓巍¹
赵初娴¹ 蒋璞¹ 王椿¹ 宋献民¹ 万理萍¹

【摘要】 目的:分析异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的疗效及影响生存的相关因素。**方法:**对 49 例行 allo-HSCT 的 MDS 患者进行回顾性研究,应用 Kaplan-Meier 曲线和 Log-rank 检验分析总生存,并对影响患者预后的相关因素进行单因素和 COX 比例风险回归分析。**结果:**49 例患者中年龄 ≥ 60 岁 10 例,单倍体移植 26 例,中位随访 13.7(0.4~65.4)个月,中性粒细胞植入中位时间 13(7~25) d,血小板植入中位时间 12(6~48) d,达到完全供者嵌合的中位时间为移植后 15(9~51) d。II~IV 度急性移植物抗宿主病(aGVHD)及慢性移植物抗宿主病发生率分别为 14.3%、27.9%,复发率为 14.3%,年龄 < 60 岁与年龄 ≥ 60 岁患者的 1 年总生存率分别为 77.0%、40.0%。年龄 < 60 岁患者中,单倍体移植与全相合移植的 1 年总生存率分别为 76.0%、78.0%。COX 比例风险回归分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁的 MDS 患者生存率较 60 岁以下患者低(HR=3.5,95%CI 1.08~11.32, P=0.04),而移植前病程、移植时骨髓原始细胞比例、供者类型及 II~IV 度 aGVHD 等对 MDS 患者总体生存无明显影响。**结论:**对于年龄 < 60 岁 MDS 患者,allo-HSCT 是有效的治疗方法。无 HLA 相合供者的患者,单倍体移植疗效与 HLA 全相合移植结果相似。对于年龄 60~70 岁的老年患者,如果体能状态和主要脏器功能良好,allo-HSCT 亦可能是较好的治疗选择。

【关键词】 骨髓增生异常综合征;异基因造血干细胞移植;生存影响因素

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.010

【中图分类号】 R733 **【文献标志码】** A

Clinical analysis of 49 patients with myelodysplastic syndrome treated by allogeneic stem cell transplantation

YU Fangfang YANG Jun JIANG Jieling CAI Yu LI Su XU Xiaowei
ZHAO Chuxian JIANG Ying WANG Chun SONG Xianmin WAN Liping

(Department of Hematology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Shanghai General Hospital, Shanghai, 200080, China)

Corresponding author: WAN Liping, E-mail: lipingwan@sjtu.edu.cn

Abstract Objective: To analyze the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) and survival related risk factors. **Method:** A retrospective study was performed on 49 patients with MDS who underwent allo-HSCT. The Kaplan-Meier curve and Log-rank test were used to analyze the overall survival, and prognostic factors were analyzed with COX proportional hazard regression. **Result:** Among the 49 patients underwent allo-HSCT, 10 patients were aged ≥ 60 years and 26 patients were transplanted from haploidentical donors. The median follow-up time was 13.7 (0.4-65.4) months. The median time of granulocyte and platelet engraftment was 13 (7-25) days and 12 (6-48) days. The median time to complete donor chimerism was 15 (9-51) days after transplantation. The incidence of grade II-IV acute graft versus host disease (aGVHD) and chronic GVHD was 14.3% and 27.9%, respectively. The relapse rate was 14.3%. The 1-year overall survival rate in patients aged < 60 years and ≥ 60 years was 77.0% and 40.0%, respectively. In patient aged < 60 years, the 1-year overall survival rate of patients transplanted from haploidentical donors and matched donors were 76.0% and 78.0%, respectively. COX proportional hazard regression analysis showed that patients aged ≥ 60 years had a lower survival rate than patients aged < 60 years (HR=3.5, 95%CI 1.08-11.32, P=0.04). However, the period from diagnosis to transplantation, the percentage of blasts in bone marrow, donor types and II-IV grade aGVHD had no significant effect on overall survival. **Conclusion:** allo-HSCT is an effective treatment for patients with MDS aged < 60 years. For patients without HLA-matched donors, haploidentical HSCT could achieve similar results to that of HLA-matched HSCT. For patients aged between 60-70 years old, allo-HSCT may be a feasible option if they are in good condition and without major organ comorbidities.

Key words myelodysplastic syndrome; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; survival analysis

* 基金项目:上海市科委专项经费(No:17411968300)

¹上海交通大学附属第一人民医院血液科(上海,200080)

通信作者:万理萍, E-mail: lipingwan@sjtu.edu.cn

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一种起源于造血干细胞的异质性恶性克隆型疾病,以病态造血、难治性血细胞减少及高风险向急性白血病转化为特点^[1]。含去甲基化药物的治疗方案较以往的传统化疗缓解率明显增高,但仍无法治愈疾病。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前可以治愈 MDS 的有效治疗方法,我们应用 allo-HSCT 治疗 49 例 MDS 患者,并获得较好的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

本回顾性研究纳入 2013-12-2018-09 在我院接受 allo-HSCT 的 MDS 患者 49 例,均符合 WHO 诊断分型标准^[2],包括难治性贫血伴原始细胞增多 1 型 10 例、难治性贫血伴原始细胞增多 2 型 21 例、MDS 伴多系病态造血 10 例、慢性粒单核细胞白血病 7 例、未分型 1 例。采用修订的国际预后评分系统 IPSS-R 评分系统对 MDS 患者进行危险度分层,采用造血干细胞移植合并症指数(HCT-CI)^[3]评估移植前合并症。

49 例患者中,男 33 例,女 16 例,中位年龄 47 (17~64)岁;移植前病程 ≤ 6 个月 35 例, ≥ 6 个月 14 例;IPSS-R 预后危险分层低危 1 例,中危 15 例,高危 12 例,极高危 21 例;供者类型单倍体 26 例,亲缘全合 15 例,非亲缘全合 8 例;移植前骨髓原始细胞比例 $\leq 5\%$ 有 11 例, $\geq 5\%$ 有 38 例。

1.2 预处理方案

均采用减低剂量预处理方案白消安+氟达拉滨/克拉曲滨+阿糖胞苷+全身照射,具体为白消安 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $-7 \text{ d} / -6 \text{ d} \sim -5 \text{ d}$, 静脉滴注;氟达拉滨 $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 或克拉曲滨 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, $-7 \text{ d} / -6 \text{ d} \sim -2 \text{ d}$, 静脉滴注;阿糖胞苷 $1 \sim 2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $-6 \sim -2 \text{ d}$, 静脉滴注;全身照射 300 cGy , -1 d 。

1.3 移植物抗宿主病的预防

接受来自同胞全相合供者造血干细胞的患者采用环孢素 A 加短程甲氨蝶呤和麦考酚钠肠溶片。具体为环孢素 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, -5 d 开始,持续 24 h 静脉滴注,维持环孢素谷浓度为 $200 \sim 300 \mu\text{g} / \text{L}$;甲氨蝶呤 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $+1 \text{ d}$, 静脉推注; $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $+3 \text{ d}$, $+6 \text{ d}$, 静脉推注;麦考酚钠肠溶片 720 mg bid , $+1 \text{ d} \sim +30 \text{ d}$, 口服。接受来自非亲缘全相合供者造血干细胞的患者加用兔抗人胸腺细胞球蛋白 $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。单倍体移植患者中 17 例加用兔抗人胸腺细胞球蛋白 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $-4 \text{ d} \sim -1 \text{ d}$, 静脉滴注;另有 9 例采用本中心移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)新方案:兔抗人胸腺细胞球蛋白

$2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $-2 \text{ d} \sim -1 \text{ d}$, 静脉滴注;环磷酰胺 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $+3 \text{ d}$, 静脉滴注。

1.4 造血重建、嵌合率和微小残留病灶的监测

以中性粒细胞连续 $3 \text{ d} \geq 0.5 \times 10^9 / \text{L}$ 的第 1 天为粒系植入日期;以血小板连续 $7 \text{ d} \geq 20 \times 10^9 / \text{L}$ 且未输注血小板的第 1 天为血小板植入日期。移植后供受者嵌合体状态采用性染色体荧光原位杂交方法分析(FISH)或短串联重复序列进行分析^[4]。采用定量 PCR 方法在移植后进行骨髓 WT1 基因的监测。

1.5 统计学处理

使用 SPSS25.0 统计学软件进行数据处理分析。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验比较组间差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 植入情况

输注造血干细胞:输注的单个核细胞中位数 $15.0(4.7 \sim 28.1) \times 10^8 / \text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞中位数为 $10.3(0.8 \sim 29.5) \times 10^6 / \text{kg}$ 。46 例(93.9%)患者成功植入,2 例患者在移植后 14 d 内骨髓抑制期分别因感染性休克和脑出血死亡,1 例单倍体移植患者输入的供者造血干细胞 $\text{CD}34^+$ 细胞总数为 $2.4 \times 10^6 / \text{kg}$ 发生原发植入失败。中性粒细胞植入中位时间 $13(7 \sim 25) \text{ d}$, 血小板植入中位时间 $12(6 \sim 48) \text{ d}$ 。达到完全供者嵌合的中位时间为移植后 $15(9 \sim 51) \text{ d}$ 。

2.2 急性和慢性 GVHD(aGVHD、cGVHD)

23 例(46.9%)发生 aGVHD,16 例为 I 度,7 例(单倍体 5 例,亲缘全相合 2 例,共占 14.3%)为 II~IV 度,其中 3 例为 III~IV 度 aGVHD(均为单倍体移植)。随访时间 $> 100 \text{ d}$ 的患者共 43 例,其中 12 例(单倍体组 6 例,亲缘全相合 3 例,非亲缘全相合供者全相合 3 例,共占 27.9%)发生 cGVHD,局限型 11 例,广泛型 1 例,多数表现为轻度口干、眼干、皮疹、脱屑等。

2.3 复发

移植后 7 例(14.3%)患者复发,其中 5 例在移植后 6 个月内复发,2 例在移植后 7~12 个月复发。复发患者中,6 例伴有染色体复杂核型,5 例检测到 TP53 基因突变,4 例患者复发时 WT1 基因阳性,基因表达量中位数为 $6.84\%(2.60\% \sim 10.29\%)$ 。

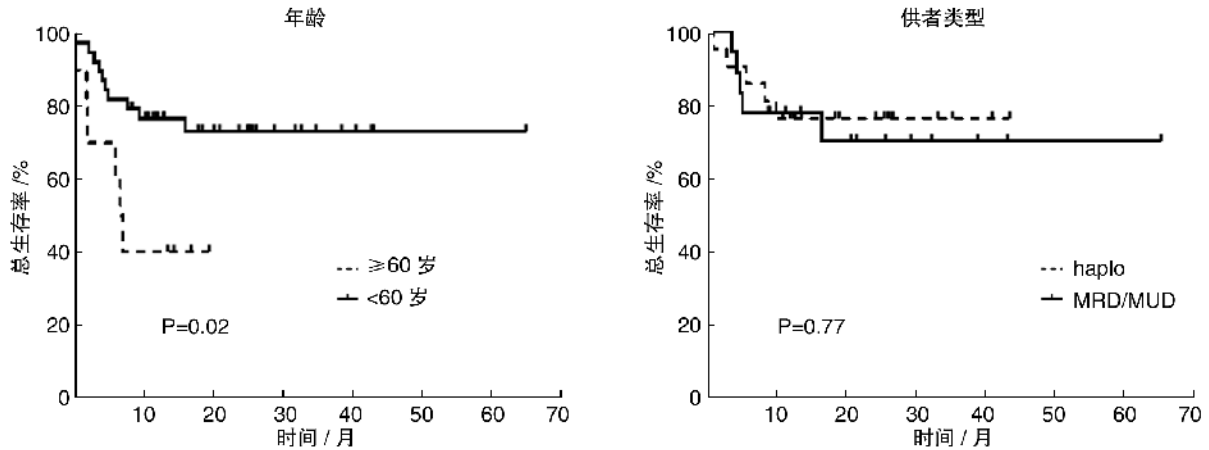
2.4 生存情况

中位随访 $13.7(0.4 \sim 65.4)$ 个月,存活 34 例(69.4%),死亡 15 例(30.6%),死因分别为疾病复发 7 例,感染 3 例,颅内出血 1 例,IV 度 aGVHD 1 例,继发植入失败 1 例,移植物造血功能不良 1 例,心力衰竭 1 例。

2.5 生存相关因素分析

将患者年龄、移植时骨髓原始细胞比例、移植前病程、IPSS-R 预后风险分层、供者类型、II~IV 度 aGVHD 纳入多因素分析显示,仅年龄 ≥ 60 岁与总生存率有关($HR=3.5, 95\% CI 1.08\sim 11.32,$

$P=0.04$)。年龄 ≥ 60 岁与 <60 岁的患者 1 年总生存率分别为 40.0%与 77.0%($P=0.02$)。60 岁以下患者单倍体供者和全相合供者(含亲缘全相合供者和非亲缘全相合供者)移植的 1 年总生存率分别为 76.0%和 78.0%($P=0.77$),见图 1、表 1。



MRD: 亲缘全相合移植; MUD: 非亲缘全相合移植; haplo: 单倍体移植。

图 1 不同年龄、供者类型对 MDS 患者接受 allo-HSCT 治疗的总生存率比较

表 1 移植后总生存的 COX 比例风险回归分析

	HR	95% CI	P 值
年龄 ≥ 60 岁	3.50	1.08~11.32	0.04
移植时骨髓原始细胞比例 $\geq 5\%$	1.90	0.36~10.12	0.45
移植前病程 ≥ 6 个月	1.64	0.52~5.21	0.40
IPSS-R 预后危险分层(极高危+高危)	1.10	0.52~2.36	0.52
单倍体供者	1.26	0.44~3.63	0.66
II~IV 度 aGVHD	1.46	0.29~7.46	0.65

3 讨论

去甲基化药物治疗或免疫调节剂等提高了 MDS 的治疗反应率,但均无法治愈疾病。allo-HSCT 是目前可以治愈 MDS 的有效方法。美国国立综合癌症网推荐 allo-HSCT 作为中高危患者及药物治疗无效、输血依赖低危患者的治疗选择^[5]。国内吴德沛教授等比较 MDS 患者分别接受非移植和移植治疗后的完全缓解率、总生存率,发现移植组患者完全缓解率(53.8% vs 37.4%, $P<0.05$)和总生存率(79.0% vs 56.0%, $P<0.05$)均显著高于非移植组^[6],也提示异基因移植可以改善患者生存。

MDS 移植预处理方案通常采用马利兰联合环磷酰胺。本研究中,采用减低剂量预处理方案,降低马利兰剂量,将氟达拉滨替代环磷酰胺;对于部分骨髓增生活跃、原始细胞比例高的患者加用阿糖胞苷,其作用是降低肿瘤负荷,且阿糖胞苷与氟达拉滨有协同作用;同时加用低剂量全身照射方案加强免疫抑制,保证供者细胞的植入。本研究采用的

预处理方案避免了大剂量环磷酰胺相关的心脏毒性和出血性膀胱炎风险,使预处理毒性明显降低。本组病例中,除了 2 例患者在移植后 14 d 内骨髓抑制期分别因感染性休克和脑出血死亡,1 例单倍体移植患者因输入的供者造血干细胞数量少($2.4 \times 10^6 / kg$)发生原发植入失败,其余患者均获得成功植入,包括所有单倍体移植患者,粒细胞和血小板植入的中位时间分别为 13 d 和 12 d。Vydra 等^[7]报道 24 例使用减低强度预处理方案的难治性 AML、MDS 患者,粒系成功植入(91.7%)中位时间为 19.5 d,血小板成功植入(83.3%)中位时间为 31.5 d,植入时间延长,考虑与该研究中预处理强度更低有关。Bartelink 等^[8]研究表明马利兰联合氟达拉滨方案较马利兰联合环磷酰胺方案的血小板植入比例高,植入时间短,同时预测马利兰联合氟达拉滨方案引发急性肺损伤、肝静脉闭塞性疾病的风险较马利兰联合环磷酰胺方案低。本研究中未发生药物导致的急性肺损伤和肝静脉闭塞病,提示减低剂量的马利兰联合氟达拉滨、阿糖胞苷、低

剂量全身辐照方案的安全性和有效性。

allo-HSCT 后 II ~ IV 度 aGVHD 发生率约 40%~50%, cGVHD 发生率约 30%~70%^[9]。本组病例中,单倍体移植共 26 例,移植后 II ~ IV 度 aGVHD 累计发生率仅为 14.3%,因 aGVHD 死亡 1 例,为单倍体移植患者;cGVHD 发生率 27.9%,绝大部分为局限型,仅 1 例为广泛型,总体急、慢性 GVHD 发生率较文献报道明显降低。Bianchi 等^[10]回顾性分析 660 例 AML、MDS 及淋巴瘤患者移植当天和移植后 10 天的环孢素浓度,发现移植后第 10 天的环孢素浓度 > 200 $\mu\text{g/L}$ 可显著降低 aGVHD 的发生率 ($P < 0.0001$)。本研究中也所有患者移植后早期的环孢素谷浓度控制在 200 ~ 300 $\mu\text{g/L}$,对预防 GVHD 有利。对于非亲缘 HLA 全相合移植患者,Modi 等^[11]使用低剂量 (4.5 mg/kg) 抗胸腺细胞球蛋白预防方案,allo-HSCT 的 AML/MDS 高龄患者 II ~ IV 度 aGVHD 发生率为 41.0%,cGVHD 发生率为 54.1%。本研究加用抗胸腺细胞球蛋白 5~10 mg/kg,剂量较文献报道的高,使这部分患者的 GVHD 发生率明显降低。对于单倍体移植患者,目前多采用移植后环磷酰胺方案,Robinson 等^[12]使用环磷酰胺后置方案预防单倍体移植术后 GVHD,发现 2 倍剂量与单倍剂量环磷酰胺预防 aGVHD 发生无差异,但可显著降低 cGVHD 发生率,同时伴原发性植入失败率 13%,1 年复发率 51%。本中心采用低剂量抗胸腺细胞球蛋白联合移植后低剂量环磷酰胺的方案预防单倍体造血干细胞移植后 GVHD 取得了良好的效果^[13],仅 1 例单倍体移植患者发生原发植入失败,考虑与供者干细胞数量少有关。

移植后复发是导致患者死亡的主要原因之一。本研究中,allo-HSCT 后 7 例 (14.3%) 患者在移植后 1 年内复发,IPSS-R 均属中高危组,其中 6 例伴有染色体复杂核型,5 例检测到 TP53 基因突变。Yeung 等^[14]、Della Porta 等^[15]研究发现,细胞遗传学风险高的患者往往在移植后早期 (18 个月内) 更易复发 ($P = 0.006$),无染色体缺失、IPSS-R 低中危患者的复发率低于单染色体核型缺失、IPSS-R 中高危的患者 ($P < 0.001$)。Kim 等^[16]对 202 例原发性 MDS 患者骨髓样本进行二代测序后发现,TP53 突变与移植后较高的复发率显著相关,且通过加强预处理强度并未明显改善 TP53 突变患者的移植预后。因此,针对这些 MDS 患者,应该对预处理及移植后的预防复发策略深入研究。有效的微小残留病检测以及基于微小残留病的复发干预策略是降低移植后复发的关键,目前 MDS 缺乏特异性基因,泛白血病基因 WT1 逐渐得到认可^[17]。本研究中 7 例患者复发时有 4 例 WT1 基因阳性,mRNA 表达量中位数为 6.8% (2.6%~10.3%),提示

WT1 也可以作为 MDS 中高危患者复发的监测指标。除此之外,本中心基于供受者嵌合状态的个体化免疫治疗策略也对于降低复发有意义^[4,18]。

MDS 的中位发病年龄 70~75 岁^[19],国外已经对 60 岁以上患者开展了 allo-HSCT,但国内多数移植中心仅对年龄 < 60 岁患者进行 allo-HSCT。本研究中有 10 例 60 岁以上患者,其中 9 例为 IPSS-R 高危或极高危,6 例患者移植前 ECOG 评分 ≥ 2 分,移植后 1 年总生存率 40.0%,明显低于 60 岁以下患者 (77.0%)。McClune 等^[20]将接受减剂量预处理移植的 535 例 MDS 患者,按年龄分为 40~54 岁、55~59 岁、60~64 岁及 65 岁以上 4 组,多因素分析后发现不同年龄组患者的 2 年总生存率 (分别为 42.0%、35.0%、45.0%、38.0%, $P = 0.06$) 均无明显差异,提示年龄不是移植的禁忌证,60 岁以上患者的生存率与本研究相似。本中心杨隽等 (2018) 报道 allo-HSCT 治疗 30 例高龄髓系肿瘤,HCT-CI 评分 0~2 分的患者 2 年总生存率为 71.5%。结合本组患者资料提示,对于体能状态较好的 60 岁以上老年患者,allo-HSCT 可能是一个很好的选择。

本研究中对移植后总生存进行多因素分析发现,仅年龄 ≥ 60 岁是影响生存的因素,而移植前骨髓原始细胞比例 $\geq 5\%$ 、移植前病程、IPSS-R 预后风险分层、供者类型、II ~ IV 度 aGVHD 等都对无影响。其中,对于骨髓原始细胞比例 $\geq 5\%$ 的高危患者,有研究认为应该治疗达到完全缓解后再进行移植,但是 MDS 化疗后缓解率较低^[21],本研究提示这部分患者可以在确诊后直接进行移植,避免应用去甲基化等药物后骨髓抑制期的感染、出血风险,失去移植机会。对于无 HLA 全相合供者的患者,本研究中 23 例患者实施了单倍体移植,年龄小于 60 岁患者中,单倍体移植 1 年总生存率达 76.0%,与亲缘全相合、非亲缘全相合结果相似 (78.0%)。国内黄晓军教授等分析 454 例 MDS 患者发现,单倍体移植与同胞全相合移植的 4 年累积复发率、总生存率均无统计学差异^[22]。Tsai 等^[23]报道了 AML/MDS 患者进行 HLA 全合无关供者造血干细胞移植和单倍体相合造血干细胞移植,结果提示移植后 2 年总生存率无明显差异 (分别为 48.4%、48.0%, $P = 0.97$)。本研究得出的结论与上述文献报道一致,提示供者类型对移植后总生存无影响。

综上所述,allo-HSCT 是年龄 < 60 岁 MDS 患者的有效治疗方法,对于没有 HLA 相合供者的患者,单倍体移植疗效与 HLA 全相合移植结果相似。年龄 60~70 岁的老年患者,如果体能状态和主要脏器功能良好,allo-HSCT 亦可能是较好的治疗选择。

参考文献

- [1] Pourhassan H, DeFor T, Trotter B, et al. MDS disease characteristics, not donor source, predict hematopoietic stem cell transplant outcomes [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52: 532–538.
- [2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127: 2391–2405.
- [3] Sorror ML, Maris M B, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT [J]. *Blood*, 2005, 106: 2912–2919.
- [4] Jiang Y, Wan L, Qin Y, et al. Donor Chimerism of B Cells and Nature Killer Cells Provides Useful Information to Predict Hematologic Relapse following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0133671.
- [5] 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: 60–87.
- [6] Yu ZP, Ding JH, Sun AN, et al. A Randomized Study Comparing Stem Cell Transplantation Versus Conventional Therapy for Low- and Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes Patients [J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26: 1132–1139.
- [7] Vydra J, Valkova V, Cemusova B, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation From Haploidentical Donors in Aplasia After Cladribine/Cytarabine Chemotherapy for Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19: 365–371.
- [8] Bartelink IH, van Reij EM, Gerhardt CE, et al. Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20: 345–353.
- [9] Jamil MO, Mineishi S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment [J]. *Int J Hematol*, 2015, 101: 452–466.
- [10] Bianchi M, Heim D, Lengerke C, et al. Cyclosporine levels >195 $\mu\text{g}/\text{L}$ on day 10 post-transplant was associated with significantly reduced acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98: 971–977.
- [11] Modi D, Deol A, Kim S, et al. Age does not adversely influence outcomes among patients older than 60 years who undergo allogeneic hematopoietic stem cell transplant for AML and myelodysplastic syndrome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52: 1530–1536.
- [12] Robinson TM, O'Donnell PV, Fuchs EJ, et al. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53: 90–97.
- [13] Yang J, Jiang J, Cai Y, et al. Low-dose anti-thymocyte globulin plus low-dose posttransplant cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis in haploidentical peripheral blood stem cell transplantation combined with unrelated cord blood for patients with hematologic malignancies: a prospective, phase II study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54: 1049–1057.
- [14] Yeung CCS, Gerds AT, Fang M, et al. Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes: Analysis of Late Relapse Using Comparative Karyotype and Chromosome Genome Array Testing [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21: 1565–1575.
- [15] 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: 2333–2342.
- [16] 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.
- [17] Buckley SA, Wood BL, Othus M, et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis [J]. *Haematologica*, 2017, 102: 865–873.
- [18] Jiang Y, Wan L, Qin Y, et al. Chimerism status is correlated to acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99: 323–328.
- [19] Luskin MR, Abel GA. Management of older adults with myelodysplastic syndromes (MDS) [J]. *J Geriatr Oncol*, 2018, 9: 302–307.
- [20] 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: 1878–1887.
- [21] Schroeder T, Wegner 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: 1550–1559.
- [22] Wang Y, Wang H, Lai Y, et al. Haploidentical transplant for myelodysplastic syndrome: registry-based comparison with identical sibling transplant [J]. *Leukemia*, 2016, 30: 2055–2063.
- [23] Tsai SB, Rhodes J, Liu H, et al. Reduced-Intensity Allogeneic Transplant for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Using Combined CD34-Selected Haploidentical Graft and a Single Umbilical Cord Unit Compared with Matched Unrelated Donor Stem Cells in Older Adults [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24: 997–1004.