

• 论著-研究报告 •

地西他滨联合异基因造血干细胞移植治疗
慢性粒-单核细胞白血病的临床研究*李雪镛¹ 徐杨¹ 吴德沛¹

【摘要】 目的:对临床上使用地西他滨联合异基因造血干细胞移植治疗慢性粒-单核细胞白血病(CMML)患者进行回顾性研究。方法:对2014—2020年在苏州大学附属第一医院血液科接受地西他滨治疗并进行异基因造血干细胞移植的18例CMML患者进行回顾性分析,评价其总生存率,无白血病生存率,累积复发率及治疗相关死亡率等指标,观察18例患者植入、移植物抗宿主病(GVHD)、复发及生存情况。同时根据患者预处理方案中是否桥接地西他滨,将患者分为地西他滨桥接改良BU/CY预处理组和其他预处理方案组,比较以上指标。结果:①纳入18例CMML患者(男13例,女5例),中位年龄31(13~52)岁;10例患者仅在移植前病程中接受地西他滨治疗,采用改良BU/CY及其他预处理方案,8例患者采用地西他滨桥接改良BU/CY预处理方案;其中无关全相合移植1例,亲缘全相合移植5例,亲缘单倍体移植12例。②18例患者均获得供者型植入,粒系植入中位时间14(11~21)d,巨核系中位植入时间20(9~40)d,2组预处理方案间粒系植入时间、巨核系植入时间差异无统计学意义。③13例患者发生急性GVHD,总发生率为72.2%(95%CI 49.3~95.1);Ⅲ~Ⅳ度急性GVHD 7例,发生率为38.9%(95%CI 13.9~63.8);2组预处理方案间急性GVHD的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。④18例患者中共有9例死亡,3例为复发相关死亡,3年累积复发率为17.3%±0.9%,中位复发时间157(104~406)d;6例为移植相关死亡,3年移植相关死亡率为33.3%±1.3%。⑤3年总生存率为55.6%±11.7%,3年无白血病生存率为49.4%±11.9%,2组预处理方案间总生存率和无白血病生存率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:含地西他滨的预处理方案桥接异基因造血干细胞移植治疗CMML是安全可行的。

【关键词】 慢性粒-单核细胞白血病;异基因造血干细胞移植;去甲基化药物;地西他滨

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.008

[中图分类号] R733.72 [文献标志码] A

Clinical study of decitabine combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of chronic myelomonocytic leukemia

LI Xuekai XU Yang WU Depei

(National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Suzhou, 215006, China)

Corresponding author: WU Depei, E-mail: drwudepei@163.com

Abstract Objective: To explore the therapeutic effect of demethylation drugs application prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) in patients with chronic myelomonocytic leukemia(CMML). **Methods:** Clinical data of 18 CMML patients treated with demethylation drugs prior to allo-HSCT in the Department of Hematology at the First Affiliated Hospital of Soochow University from 2014 to 2020 were retrospectively analyzed. We evaluated the overall survival rate(OS), leukemia-free survival rate(LFS), cumulative relapse rate, treatment-related mortality and graft versus host disease(GVHD). **Results:** ①18 CMML patients (13 males and 5 females) were enrolled, with a median age of 31(13-52) years old. Eight cases treated with decitabine bridging BU/CY conditioning regimen, 10 cases treated with BU/CY and other conditioning regimen, including 1 case of irrelevant homologous transplantation, 5 cases of related homologous transplantation, and 12 cases of related haploid transplantation. ②18 patients all received donor type implantation. The median implantation time of granule implantation was 14(11-21) days, and the median implantation time of megakaryocyte was 20(9-40) days. There was no significant difference between two kinds of conditioning regimens. ③13 patients developed acute GVHD, with a total incidence of 72.2%(95%CI 49.3 to 95.1); 7 cases developed grade Ⅲ-Ⅳ acute GVHD, with an incidence of 38.9%(95%CI 13.9 to 63.8). There was no statistical difference in the incidence of acute GVHD between the two conditioning regimens($P>0.05$). ④There were 9 deaths in 18 patients, 3 cases of them were re-

*基金项目:国家自然科学基金(No:81870120)

¹苏州大学附属第一医院血液科(江苏苏州,215006)

通信作者:吴德沛,E-mail:drwudepei@163.com

lapse-related deaths, the 3-year cumulative relapse rate was $17.3\% \pm 0.9\%$, and the median relapse time was 157 (104-406) days; 6 cases were transplant-related deaths, 3 years of transplantation related mortality rate was $33.3\% \pm 1.3\%$. ⑤ The 3-year OS rate was $55.6\% \pm 11.7\%$, and the 3-year LFS rate was $49.4\% \pm 11.9\%$. There was no significant difference in OS and LFS between the two conditioning regimens ($P > 0.05$). **Conclusion:** Treating CMML patients with decitabine combined with allo-HSCT is feasible.

Key words chronic myelomonocytic leukemia; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; demethylation drugs; decitabine

慢性粒-单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)是一种兼具骨髓增生异常综合征和骨髓增殖性肿瘤特征的血液系统恶性肿瘤。CMML好发于老年人,国外报道其发病率约为0.4/10万,国内尚无明确流行病学统计;CMML预后较差,中位生存期约为17个月^[1]。目前,常用的治疗方案主要包括化疗(羟基脲、小剂量阿糖胞苷、依托泊苷等),去甲基化药物(地西他滨、阿扎胞苷)以及进行造血干细胞移植。以目前去甲基化药物为代表的新治疗,中位总生存期(overall survival, OS)较以往可延长至27~37个月^[2-3],而异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)被认为是目前唯一可能治愈CMML的手段^[4-6]。本研究回顾性分析我中心18例CMML患者的临床资料,以探究去甲基化药物联合allo-HSCT在CMML中的可行性。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入2014年1月—2020年1月期间在苏州大学附属第一医院血液科接受去甲基化治疗并进行allo-HSCT的18例CMML患者,所有患者资料从病案数据库中查询获得。根据WHO 2008版分为CMML-1和CMML-2型。

1.2 预处理方案

移植前12 d或13 d开始地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ 。

亲缘全相合移植:改良BU/CY方案,具体为:羟基脲 40 mg/kg , 2次/d,口服,移植前9 d;司莫司汀 250 mg/m^2 ,口服,移植前9 d;阿糖胞苷 2 g/m^2 ,持续3 h,静脉滴注,移植前8~7 d;白消安 0.8 mg/kg ,每6 h,静脉滴注,移植前6~4 d;环磷酰胺 1.8 g/m^2 ,静脉滴注,移植前3~2 d。或改良BU/CY+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)方案:ATG $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉注射,移植前5~2 d。

无关全相合及单倍体相合移植:改良BU/CY方案,具体为:羟基脲 40 mg/kg , 2次/d,口服,移植前10 d;司莫司汀 250 mg/m^2 ,口服,移植前10 d;阿糖胞苷 2 g/m^2 ,每12 h,持续3 h,静脉滴注,移植前9~8 d;白消安 0.8 mg/kg ,每6 h,静脉滴注,移植前7~5 d;环磷酰胺 1.8 g/m^2 ,静脉滴注,移植前4~3 d;或FBAA方案,具体为:司莫司汀 250 mg/m^2 ,口服,移植前10 d;氟达拉滨

150 mg/m^2 ,静脉滴注,移植前10~6 d;阿糖胞苷 1.5 g/m^2 ,持续3 h,静脉滴注,移植前10~6 d;白消安 0.8 mg/kg ,每6 h,静脉滴注,移植前5~3 d。无关供者移植、单倍型移植加用ATG $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ 。

1.3 移植物抗宿主病预防

采用环孢素A或他克莫司联合短疗程甲氨蝶呤±吗替麦考酚酯预防移植物抗宿主病(GVHD)。所有患者均入住百级层流病房,至脱离粒缺期(中性粒细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$),同时按我科移植常规,进行细菌、真菌、肺孢子菌、病毒、寄生虫等致病微生物感染的预防。急性及慢性GVHD诊断参照文献^[7-8]标准。

1.4 植入监测

以短串联重复序列、性染色体荧光原位杂交等判定植入情况。粒细胞植入:中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续3 d;血小板植入:PLT $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续7 d且脱离血小板输注。干细胞植活后每周检测2次血浆CMV-DNA、EBV-DNA, $>1 \times 10^3$ 拷贝/ml定义为CMV/EBV血症。

1.5 随访

随访资料来自电话随访、住院/门诊病历。随访截止日期2020年6月16日。OS时间:移植物初次回输至随访截止或死亡的日期。无白血病生存(LFS)时间:移植物初次回输至复发或死亡的日期,未发生者到随访截止。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据分析。分类变量采Fisher精确检验,连续变量采用独立样本 t 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。复发、移植相关死亡为竞争风险,采用R软件cmprsk包进行竞争风险生存模型比较。

2 结果

2.1 一般资料

18例患者中,男13例(72%),女5例(28%);中位年龄31(13~52)岁;根据WHO 2008分型,CMML-1患者10例,CMML-2患者8例;根据CPSS预后评分,低危组0例,中危-1组2例,中危-2组12例,高危组4例;采用地西他滨桥接改良BU/CY方案为8例,改良BU/CY及其他预处理方案10例。2组患者性别、年龄差异无统计学意义,详见表1。

表 1 18 例患者诊疗信息表

编号	性别	年龄/岁	WHO 分型	染色体	诱导化疗	是否缓解	巩固疗程	移植前本病	移植类型 [△]
1	男	21	CMML-2	正常	地西他滨	未缓解	1	未缓解	Hi-HSCT
2	男	21	CMML-1	8	HA	未缓解	1	未缓解	Hi-HSCT
3	男	43	CMML-1	正常	地西他滨	完全缓解	2	完全缓解	Sib-HSCT
4	男	38	CMML-1	-7	地西他滨+半程 AAG	部分缓解	1	完全缓解	UD-HSCT
5	男	32	CMML-1	正常	阿糖胞苷	完全缓解	1	完全缓解	Sib-HSCT
6	男	49	CMML-1	正常	地西他滨	完全缓解	0	完全缓解	Sib-HSCT
7	女	24	CMML-2	正常	地西他滨+IAG	完全缓解	0	完全缓解	亲子全相合
8	男	51	CMML-2	正常	地西他滨	未缓解	0	未缓解	Sib-HSCT
9	男	14	CMML-1	-7	地西他滨+IAG	未缓解	1	未缓解	Hi-HSCT
10	男	27	CMML-2	正常	地西他滨	完全缓解	0	完全缓解	Hi-HSCT
11	男	19	CMML-2	t(1;4;12)	地西他滨+CAG	完全缓解	1	完全缓解	Hi-HSCT
12	女	23	CMML-2	8	地西他滨+AAG	部分缓解	0	部分缓解	Hi-HSCT
13	女	13	CMML-1	复杂	地西他滨+IAG	完全缓解	0	完全缓解	Hi-HSCT
14	女	26	CMML-1	正常	地西他滨+CAG	完全缓解	1	完全缓解	Hi-HSCT
15	女	52	CMML-2	-7	地西他滨	部分缓解	2	部分缓解	Hi-HSCT
16	男	39	CMML-1	8	地西他滨	完全缓解	1	完全缓解	Hi-HSCT
17	男	30	CMML-1	正常	地西他滨联合沙利度胺	未缓解	0	未缓解	Hi-HSCT
18	男	37	CMML-2	8	地西他滨	部分缓解	0	部分缓解	Hi-HSCT

编号	预处理方案	移植来源 [▲]	并发症	诊断至移植时间/d	随访时间/d	复发	生存	死因
1	改良 BU/CY	BM+PB	Ⅱ度 aGVHD	116	71	否	否	移植相关死亡
2	改良 BU/CY	BM+PB	Ⅱ度 aGVHD	84	2359	否	是	
3	地西他滨+改良 BU/CY	PB	Ⅱ度 aGVHD	140	110	否	否	移植相关死亡
4	改良 BU/CY	PB		89	178	是	否	复发
5	改良 BU/CY	BM+PB	Ⅳ度 aGVHD	96	2269	否	是	
6	改良 BU/CY	BM+PB		65	2185	否	是	
7	地西他滨+改良 BU/CY	BM+PB	Ⅱ度 aGVHD	63	241	否	否	移植相关死亡
8	地西他滨+改良 BU/CY	BM+PB		43	1666	否	是	
9	FBAA	BM+PB		73	1379	是	否	复发
10	地西他滨+改良 BU/CY	BM+PB		87	1324	否	是	
11	改良 BU/CY	BM+PB	Ⅰ度 aGVHD	115	1141	否	是	
12	改良 BU/CY	BM+PB	Ⅲ度 aGVHD	77	1000	否	是	
13	改良 BU/CY	PB	Ⅳ度 aGVHD	80	61	否	否	移植相关死亡
14	地西他滨+改良 BU/CY	BM+PB	Ⅳ度 aGVHD	94	525	否	是	
15	改良 BU/CY	BM+PB	Ⅰ度 aGVHD	83	212	是	否	复发
16	地西他滨+改良 BU/CY	PB	Ⅳ度 aGVHD	84	211	否	否	移植相关死亡
17	地西他滨+改良 BU/CY	BM+PB	Ⅲ度 aGVHD	42	333	否	是	
18	地西他滨+改良 BU/CY	PB	Ⅳ度 aGVHD	76	116	否	否	移植相关死亡

[△]移植类型中,Sib-HSCT:同胞全相合造血干细胞移植,Hi-HSCT:单倍体相合造血干细胞移植,UD-HSCT:无关全相合造血干细胞移植;[▲]移植来源中,PB:外周血干细胞,BM:骨髓干细胞。

2.2 造血重建

18 例患者输注供者单个核细胞中位数 13.03 (5.65~25.28) × 10⁸ / kg, CD34⁺ 细胞中位数为 3.99(2.10~8.19) × 10⁶ / kg; 18 例患者均获得供

者型植入,粒系植入中位时间 14(11~21) d,巨核系植入时间 20(9~40) d。改良 BU/CY 和其他预处理方案组,粒系中位植入时间为 13(11~21) d,巨核系中位植入时间 16(11~40) d;地西他滨桥接

改良 BU/CY 组,粒系中位植入时间为 12(11~20) d,巨核系中位植入时间 14(9~37) d。2 组间粒系植入时间和巨核系植入时间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.3 GVHD 发生情况

13 例患者发生急性 GVHD,发生率为 72.2% (95%CI 49.3~95.1),其中 I~II 度急性 GVHD 6 例,发生率为 33.3% (95%CI 9.2~57.5); III~IV 度急性 GVHD 7 例,发生率为 38.9% (95%CI 13.9~63.8)。2 组预处理方案间急性 GVHD 的发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在存活大于 100 d 的 16 例患者中,7 例发生慢性 GVHD,发生率为 43.8% (95%CI 16.4~71.1),中位发生时间为移植后 6(4~8)个月,其中广泛型慢性 GVHD 为 2 例。

2.4 感染

15 例(83%)患者发生感染,其中 9 例(50%)发生于骨髓抑制,8 例(44%)造血重建后发生感染,2 例在粒缺期及造血重建后均发生感染。发生于骨髓抑制期的感染,肺部感染 3 例,上呼吸道感染 2 例,泌尿系统感染 2 例,肠道感染 1 例,上肢软组织感染 1 例;其中 3 例病原体类型明确,耐万古霉素屎肠球菌、产酸克雷伯菌各 1 例,肺炎克雷伯菌 1 例,尿多瘤病毒 1 例。造血重建后的感染,中位发生时间为 71(42~821) d,4 例(22%)发生 CMV 感染,其中 1 例合并血流表皮葡萄球菌感染,1 例(6%)EBV 合并血流铜绿假单胞菌、人细小 B19 病毒、人细环病毒感染,1 例甲型 H1N1 流感病毒感染,其余病原体不明。4 例 CMV 感染经抗病毒治疗后转阴,未进展为 CMV 相关,但其中

1 例患者因严重的肺部感染、表皮葡萄球菌败血症、肠道急性 GVHD(IV 度),呼吸衰竭后死亡。1 例 EBV 感染者抗病毒治疗无效后进展为 EBV 脑炎,同时合并铜绿假单胞菌、人细小 B19 病毒、人细环病毒败血症,肠道、肝脏急性 GVHD(IV 度),后因多器官衰竭死亡。

2.5 复发

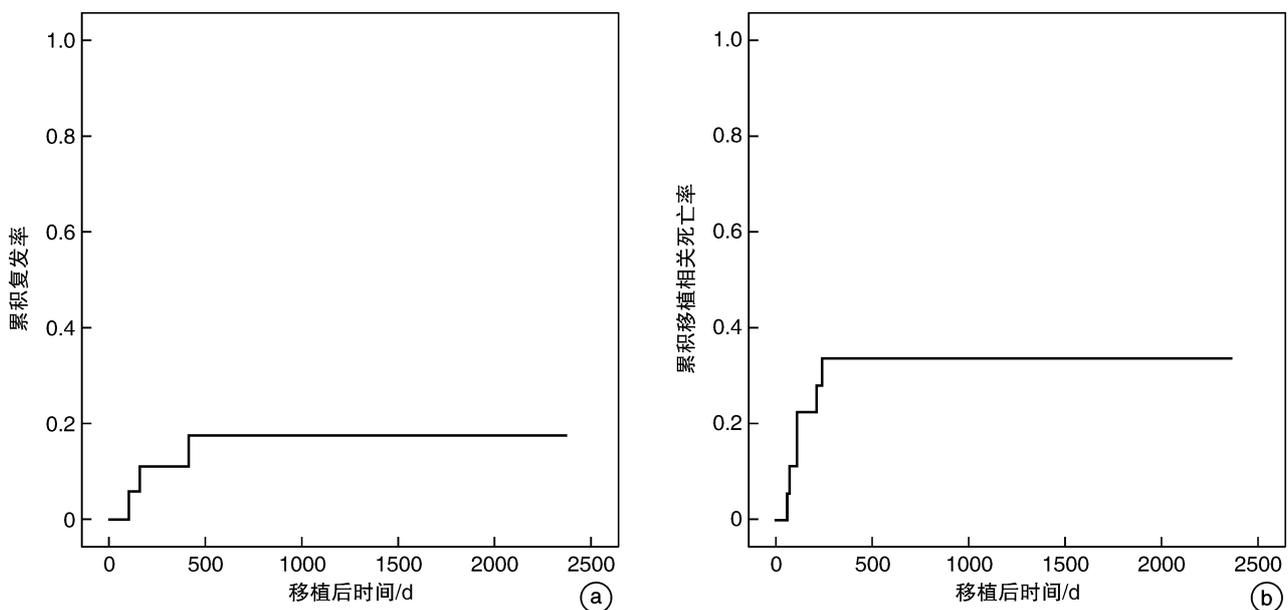
18 例患者中,复发 3 例,3 年累积复发率为 17.3%±0.9%(图 1a),中位复发时间 157(104~406) d。3 例复发患者均位于改良 BU/CY 和其他预处理方案组,其中 2 例放弃治疗,2~3 个月后死亡,1 例患者再次化疗后缓解,二次复发后死亡,截至随访日期,3 例复发患者均死亡。

2.6 移植相关死亡

18 例患者共有 9 例死亡,3 例为复发相关死亡,6 例为移植相关死亡,3 年移植相关死亡率为 33.3%±1.3%(图 1b)。6 例死亡患者中,1 例于移植后 71 天死于严重的肺部感染,1 例于移植后 8 个月死于病毒性心肌炎及肺部感染;4 例 IV 度急性 GVHD 患者死于 GVHD 引起的严重并发症,其中 1 例于移植后 61 天死于 IV 度急性 GVHD 引起的移植相关血栓性微血管病,1 例于移植后 4 个月死于 EBV 脑炎伴急性 GVHD 引起多器官衰竭,2 例死于急性 GVHD 引起的消化道出血及肺部感染。

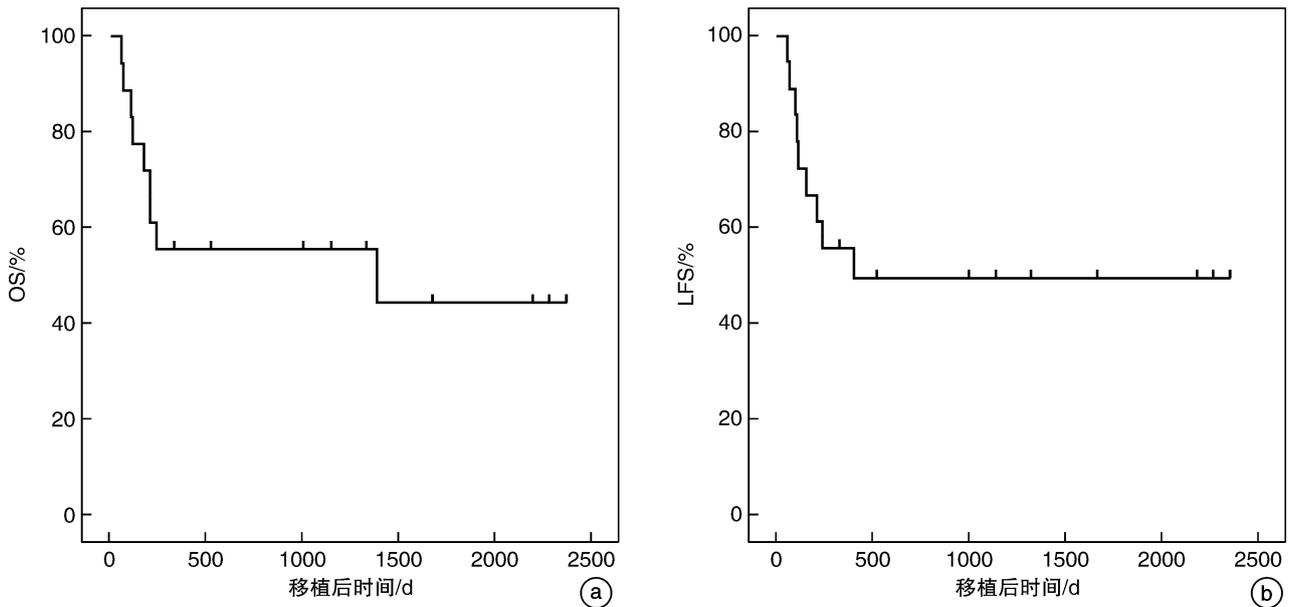
2.7 生存分析

18 例患者平均随访时间 855(61~2359) d,截至随访日期,有 9 例患者仍存活,3 年 OS 率为 55.6%±11.7%(图 2a),3 年 LFS 率为 49.4%±11.9%(图 2b)。2 组预处理方案组的 OS 和 LFS 均差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。



a:3 年累积复发率;b:3 年累积移植相关死亡率。

图 1 患者复发和移植相关死亡率



a: 3 年 OS 率; b: 3 年 LFS 率。

图 2 患者生存分析

3 讨论

CMML 既往被划分为骨髓增生异常综合征的一种亚型,其本身也兼具骨髓增生异常综合征和骨髓增殖性肿瘤的相关特征。借鉴骨髓增生异常综合征的治疗,以地西他滨为基础的去甲基化药物是常用的治疗手段。既往有多个地西他滨治疗 CMML 的 II 期临床研究,应用地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,共 5 d,每 28 d 为 1 个疗程,其中意大利纳入 43 例 CMML 患者,法国纳入 39 例进展期 CMML 患者,研究结果表明总有效率或总反应率分别达 47.6% 和 38%^[9-10]。一项包含 48 例 CMML 患者的配对研究显示,阿扎胞苷治疗 CMML 的总有效率可达 70%,其中包括 22% 的完全缓解率^[2]。本研究中使用去甲基化药物单独治疗或联合化疗,如地西他滨 + IAG/地西他滨 + AAG 等方案,总反应率为 72%,完全缓解率为 56%,提示地西他滨联合化疗具有较好的疗效,但仍需要多中心的前瞻性研究进一步探索。

尽管去甲基化药物的使用为 CMML 患者的治疗提供了更多的选择,但去甲基化药物倾向改善患者的短期生存,目前尚且认为 allo-HSCT 是唯一有可能治愈 CMML 的方法。既往多个回顾性分析研究提示,移植后 3 年 OS 率约为 18%~64%,移植相关死亡率约为 12%~52%^[6,11-14]。国际 BMT 研究中心报道了 209 例 CMML 患者行 allo-HSCT 的结果,移植后 5 年 OS 率为 19%~44%,复发率高达 60%^[14]。EBMT 报道了包含 283 例进行 allo-HSCT 的 CMML 患者,移植后 OS 率为 42%^[12]。在本研究中,移植后 3 年 OS 率为 $55.6\% \pm 11.7\%$,LFS 率为 $49.4\% \pm 11.9\%$,优于 EBMT

中心及其他中心的报道,与本中心在 2015 年报道的 13 例接受 allo-HSCT 的 CMML 患者总体生存率无明显差异(OS=53.8%),略差于 Ocheni 及孙于谦等的报道^[11,15-16]。本研究中,移植相关死亡率为 $33.3\% \pm 1.3\%$,是影响患者生存的主要原因。如此高的移植相关死亡率,除考虑与清髓方案的剂量相关外,可能与患者本身是否合并有基础疾病及移植前本病缓解状态亦相关。既往研究显示,干细胞来源对总的生存率无明显影响^[6]。但在本研究中,外周干细胞来源 5 例,死亡 5 例,骨髓及外周干细胞来源 13 例,死亡 4 例;组间生存分析显示差异有统计学意义。与 Eissa 等报道不相符,考虑与单中心研究、样本量少有关。

有较多文献提示移植前是否化疗及是否应用去甲基化药物,并不影响移植预后^[14,17],而 Kongtim 等^[18]研究认为移植前应用去甲基化药物可降低 3 年累积复发率、延长无进展生存时间。在本中心研究中,3 年累积复发率为 $17.3\% \pm 0.9\%$,较 Sun, Eissa 等低。既往研究显示,含地西他滨预处理方案桥接 allo-HSCT 是安全可行的治疗手段^[19-20]。本研究中 8 例 CMML 患者使用“3 d 地西他滨”桥接改良 BU/CY 预处理方案,9 例患者采用改良 BU/CY 预处理方案,1 例采用 FBAA 预处理方案。含地西他滨的预处理方案与不含地西他滨的预处理方案,2 组间 OS、LFS 差异无统计学意义,急性 GVHD 的发生率也差异无统计学意义,但 3 例复发患者均位于改良 BU/CY 和其他预处理方案组,考虑与病例数少、随访时间短有关,期待多中心、前瞻性的研究进一步探索。

总而言之,以地西他滨为代表的去甲基化药物

作为CMML患者的一种治疗手段,无论是单独使用,还是联合化疗,均可使一部分患者临床获益。同时,移植前使用去甲基化药物以及包含地西他滨的清髓性预处理方案是安全可行的,但移植前应用传统化疗还是去甲基化药物更优,需进一步探索。

参考文献

- [1] 胡青,江滨.慢性粒单核细胞白血病诊治进展[J].临床血液学杂志,2019,32(3):242-246.
- [2] Pleyer L, Germing U, Sperr WR, et al. Azacitidine in CMML: matched-pair analyses of daily-life patients reveal modest effects on clinical course and survival [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(4): 475-483.
- [3] Geissler K, Jager E, Barna A, et al. In vitro and in vivo effects of JAK2 inhibition in chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 97(6): 562-567.
- [4] Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia; 2020 update on diagnosis, risk stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(1): 97-115.
- [5] Warlick ED, Cioc A, DeFor T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(1): 30-38.
- [6] 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.
- [7] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6): 825-828.
- [8] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(12): 945-956.
- [9] Santini V, Allione B, Zini G, et al. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 413-418.
- [10] Braun T, Itzykson R, Renneville A, et al. Molecular predictors of response to decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia: a phase 2 trial [J]. *Blood*, 2011, 118(14): 3824-3831.
- [11] Sun YQ, Zhao C, Wang Y, et al. Haploidentical stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(8): 1261-1264.
- [12] 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.
- [13] Elliott MA, Tefferi A, Hogan W, et al. Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(11): 1003-1008.
- [14] 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.
- [15] Ocheni S, Kroger N, Zabelina T, et al. Outcome of allo-SCT for chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 43(8): 659-661.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Kongtim P, Papat 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.
- [19] 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.
- [20] 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.

(收稿日期:2020-12-25)