

去甲基化药物治疗骨髓增生异常综合征:治疗失败原因及其解决方案

焦蒙¹ 肖志坚¹

[关键词] 骨髓增生异常综合征;地西他滨;阿扎胞苷;治疗失败

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.03.018

[中图分类号] R733 [文献标志码] A

Failure of hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndrome: causes and therapeutic choices

Summary The hypomethylating agents (HMA) azacitidine and decitabine are the standard treatment of patients with myelodysplastic syndromes. However, most patients experience treatment failure including HMA intolerance, no response or response lost. Therefore, it is important to understand patterns of failure to select appropriate salvage treatment. Supportive care should be given in the circumstances of serious adverse effects. If the patient shows no response or relapses after initial response, the alternative treatment options include allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, targeted agents, chemotherapy, histone deacetylase inhibitors and immunomodulators.

Key words myelodysplastic syndrome; decitabine; azacitidine; treatment failure

现今治疗骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)的去甲基化药物(HMA)有阿扎胞苷和地西他滨。阿扎胞苷于2004年5月19日美国FDA批准并推荐用于所有的MDS患者,尤其是年龄小于75岁,且不适合化疗或造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的中危-II/高危MDS患者,该药2018年2月在我国上市。地西他滨于2006年5月2日获美国FDA批准用于治疗包括初治和治疗过的MDS、所有FAB亚型的原发或继发MDS及IPSS积分为中危-1、中危-2和高危MDS患者,该药2008年9月28日在我国上市。尽管阿扎胞苷和地西他滨被国内外各种指南推荐为MDS患者的一线治疗,但治疗失败依然是困扰临床使用的一个主要问题^[1]。本文就去甲基化药物治疗MDS的失败原因及其解决方案做一综述。

1 HMA推荐使用方案

HMA起效缓慢,且部分患者在起效后需使用更多疗程以达到最佳疗效。地西他滨目前的推荐使用方案为20 mg/(m²·d),静脉输注5 d, 28 d为1个疗程,中位起效时间2个疗程,治疗有效的患者中94%起效时间在4个疗程内,获得完全缓解(CR)中位时间为3个疗程,部分缓解(PR)中位时间为5个疗程^[2-3]。阿扎胞苷常用的使用方案为75 mg/(m²·d)皮下注射使用7 d,每28 d为1个疗程,中位起效时间为2个疗程,治疗有效的患者中91%起效时间在6个疗程内,起效后持续使用的

患者中48%可达到更好效果,从起效到达到最佳疗效所需中位时间为3个疗程^[4]。因此,如果没有出现疾病进展,HMA推荐持续使用。获得CR、PR、血液学改善均可使患者生存期延长。而在HMA仍起效时一旦停用,即使已经获得CR或PR,中位无进展生存期也只有4个月^[5]。

2 HMA治疗失败的定义

HMA治疗失败迄今尚无公认的定义,但以下几种情况可能可以考虑为治疗失败^[6]:①对HMA不耐受,如严重骨髓抑制等,是早期治疗失败的主要原因;②使用地西他滨治疗至少4个疗程、阿扎胞苷至少6个疗程后,患者仍为病情稳定状态;③治疗没有起效或起效后又失效且疾病进展为恶性程度更高的MDS亚型或急性髓系白血病(AML)。需要注意的是,一小部分患者使用HMA治疗起效时间非常晚,可在6个甚至10个疗程以后^[4],因此这部分患者是否治疗失败很难判断。其他终止治疗的原因,如在HMA治疗有效时HSCT或经济原因等终止治疗也不能归为治疗失败。

3 HMA治疗不耐受及其处理对策

3.1 HMA治疗不耐受原因分析

患者在治疗过程中出现严重的不良反应导致无法耐受治疗或死亡,可能与MDS疾病本身、HMA治疗、患者的其他伴随疾病三方面相关。

阿扎胞苷治疗的主要不良反应包括骨髓抑制(贫血51.4%,中性粒细胞减少67.7%,血小板减少69.7%),消化道反应(便秘50.3%,腹泻21.7%,恶心48.0%,呕吐26.9%),全身症状(乏力24.0%,发热30.3%),注射部位反应。发生率

¹中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)(天津,300020)

通信作者:肖志坚, E-mail: zjxiao@hotmail.com

在 10% 以上的 3~4 级不良反应为血细胞减少^[7]。在 AZA-001 和 CALGB 9221 试验中,因不良反应无法耐受阿扎胞苷而终止其使用的患者占参与试验总人数 10%~18%,主要原因为血液学异常,其他原因还包括难辨梭菌性结肠炎、脑出血、骨髓纤维化、肺纤维化、败血症、支气管肺曲霉病等,致死性不良事件主要为感染和出血^[8]。

地西他滨治疗的主要不良反应包括骨髓抑制相关不良反应(中性粒细胞减少 32.3%,血小板减少 20.2%,粒缺发热 17.2%,贫血 17.2%,肺炎 12.1%),消化道反应(恶心 27.3%、腹泻 12.1%、厌食 12.1%、便秘 11.1%、呕吐 11.1%),全身症状(发热 17.2%,乏力 31.3%,寒颤 10.1%)。主要 3~4 级不良反应为血细胞减少和肺炎^[2]。因无法耐受不良反应而终止使用的患者约 7%~17%,最常见的原因肺炎^[9-10]。在 ADOPT 试验中,致死性不良事件包括肺炎、败血症、肝衰竭、硬膜下出血^[2]。

3.2 HMA 治疗不耐受处理对策

在治疗前需向患者交待在 HMA 治疗初期可能症状会加重,充分交待可能出现的不良反应,使患者有正确的心理预期。在治疗过程中需监测患者生命体征、血常规、有无不适症状及进行相关检查。HMA 没有累积毒性,不良反应的发生率随着疗程数增多而降低。多数不良反应是可以控制的,会通过相应治疗获得改善。当出现严重的不良反应,应给予充分的支持治疗。

3.2.1 严重的红细胞或血小板减少 在 AZA-001 研究中,骨髓抑制多持续 2 周左右,血细胞数量最低点一般在疗程第 14~15 天。当出现严重的红细胞或血小板减少,处理对策有以下几方面:①输红细胞或血小板支持治疗。一般来说,血红蛋白低于 80 g/L 时应考虑输注红细胞。对于出现非溶血性发热性输血反应、准备行 HSCT 的患者应选择输少白红细胞。一般血小板低于 $10 \times 10^9/L$ 时考虑预防性血小板输注,当合并发热、感染时应提高到 $20 \times 10^9/L$ 。血小板无效输注患者可选择配型血小板、使用抗纤溶药物。②使用刺激血细胞生成药物,以及在后续疗程中联合 HMA 和刺激血细胞生成药物。同时使用阿扎胞苷和促红细胞生成类药物比单独使用阿扎胞苷可以显著减少输红细胞依赖,并带来更多红系血液学改善,总生存期显著延长^[11]。刺激血小板生成药物罗米司亭在使用地西他滨治疗的中低危 MDS 患者中进行了 II 期临床试验,与对照组相比可能有减少出血、减少血小板输注的作用但差异不显著,在中高危 MDS 患者中的作用及安全性还有待进一步研究^[12]。③根据血细胞恢复时间,延迟下一疗程开始时间和(或)减低剂量。有研究表明使用地西他滨治疗的患者中需要

延迟疗程或剂量减低者有效率更高^[13]。但也有研究者认为调整治疗会影响疗效,阿扎胞苷专家组及部分地西他滨临床试验中不推荐患者进行治疗调整,尤其是在高危患者的前 3 个疗程,除非发生危及生命的并发症。如有必要,首选延迟下一疗程而非减低剂量^[14]。当患者血液学恢复的时间超过 8 周,应进行骨穿评估是否有病情进展。

3.2.2 粒细胞缺乏和(或)感染 感染是 HMA 治疗过程中比较常见也比较严重的不良反应,在死亡病例中约 23% 归因于感染^[15]。阿扎胞苷治疗过程中感染的发生率为 0.6/(人·年),常见的感染有肺炎、败血症、泌尿道感染、难辨梭菌结肠炎、蜂窝组织炎、支气管炎等^[8]。治疗前细胞遗传学不良、中性粒细胞低于 $0.5 \times 10^9/L$ 、血小板低于 $20 \times 10^9/L$ 者更易在前 2 个疗程中患感染,应更加警惕发热和感染的风险^[16]。当患者出现发热或其他提示可能感染的症状时,应根据症状、体征、既往病史完善相关检查。使用抗菌、抗真菌或抗病毒药物以控制感染,严重中性粒细胞减少伴感染时可考虑短期应用粒细胞集落刺激因子。在 HMA 治疗过程中,预防性使用抗生素可以显著减少发热及发热后使用抗生素的时间,目前虽然没有在所有患者中预防性使用抗生素的证据,但对于有感染危险因素的患者可能可以考虑使用,其中预防性使用喹诺酮类抗生素在降低死亡风险方面最有效^[17]。

4 HMA 治疗无效或失效患者的处理对策

约半数患者使用 HMA 治疗无效。对于治疗有效的患者,因 HMA 无法消除全部恶性克隆,因此持续时间也是有限的,地西他滨的中位有效时间约为 10 个月,阿扎胞苷带来的血液学缓解的中位持续时间为 13.6 个月,之后患者也要面临 HMA 失效,其中 20%~30% 患者进展为 AML^[2,7,18-19]。HMA 治疗无效或失效后患者预后很差,中位生存期仅有 4~6 个月,因此有许多研究关注如何进一步延长这些患者的生存期。

在考虑这些患者的处理对策时,应综合考量以下因素:①疾病因素,如重新评估此时疾病分期、是否进展为 AML、是否有新的细胞遗传学和分子遗传学变化;②患者自身因素,如年龄、体能状况、合并疾病、治疗意愿、经济承受能力等;③可供选择的治疗方案有哪些,是否有可参加的临床试验,不同的治疗方案预期能给患者带来怎样的预后。

4.1 异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植是唯一可能治愈 MDS 的方法,对于 HMA 治疗无效或失效的患者可首先考虑是否有条件进行移植。Prebet 等^[6]比较了在阿扎胞苷治疗失败后选择不同治疗所带来的预后,从最佳到最差分别为异基因造血干细胞移植、试验性治疗、传统化疗、支持治疗,接受移植的患者中位

生存期为19个月,显著优于其他治疗方法。Shin等^[20]分析了HMA治疗无效或失效进展为AML的患者使用不同治疗的预后,支持治疗、只接受化疗、化疗后进行移植的患者中位总生存期分别为1.4、6.3、15.0个月。考虑患者是否可从移植中获益时应谨慎地考虑多方面因素进行个体化评估,可使用MDS患者进行移植的预后评分系统综合患者自身因素和疾病相关因素进行预后评估,如Shaffer等和Della Porta等分别在2016和2014年提出的预后评分系统^[21-22]。但应注意这些评分系统中没有“患者是在HMA治疗失败后移植”这一因素,而这些患者移植后的复发率更高;另外评分系统也无法细致评估患者存在的突变基因对预后的影响^[23-24]。在预处理方案的选择上,使用低强度方案在移植后复发及死亡风险更高,但也要结合患者年龄、器官功能等因素综合考虑^[23]。

当患者不具备接受移植的条件时试验性治疗为次优选择。临床医生应关注是否有可供患者参加的临床试验,如果有的话,尽量了解其前期研究结果以便向患者提供更多信息。近几年进行的可能适合HMA治疗失败的患者的试验治疗主要有以下几类。

4.2 靶向药物

Rigosertib靶向RAF、PI3K等多种激酶的Ras结合区域抑制相关通路,使细胞分裂停止,肿瘤细胞凋亡。在其Ⅲ期临床试验中,HMA治疗失败的MDS患者使用Rigosertib治疗中位生存期8.2个月,与对照组5.9个月差异不显著,但进一步亚组分析提示7号染色体单体、8号染色体三体、IPSS-R极高危组、年龄小于75岁、HMA治疗无效(而不是复发)、HMA治疗少于9个疗程的患者更可能从Rigosertib治疗中获益^[25]。Enasidenib靶向IDH2突变,在其Ⅰ/Ⅱ期临床试验中Enasidenib治疗复发难治性AML患者及RAEB-1/2的MDS患者,总有效率40.3%,CR率19.3%,中位生存期9.3个月^[26]。伴有FLT3突变的患者可考虑Midostaurin联合化疗。Midostaurin被FDA批准与化疗联合使用治疗FLT3突变阳性的初治AML患者,其Ⅲ期临床试验中联合治疗比单纯7+3化疗能带来更长的总生存期和无事件生存期^[27]。也有临床试验使用Midostaurin联合阿扎胞苷治疗AML及高危MDS,总有效率26%,伴有FLT3突变但未接受过其他FLT3抑制剂治疗以及未接受过移植的患者可能获益更多^[28]。

4.3 新的化疗方案

传统AML化疗方案在HMA治疗无效或失效的MDS患者中有效率在14%~30%^[6,29]。而新的化疗方案可能有效率更高,如氟达拉滨联合阿糖胞苷方案,诱导化疗为每天静脉输注氟达拉滨10~

15 mg/m²使用5 d,皮下使用阿糖胞苷每天2次每次20 mg共7 d,巩固化疗为同样剂量分别使用3 d和5 d,该方案在70例HMA治疗失败的MDS患者中有效率44%,总体中位生存期10个月,其中治疗有效的患者中位生存期22个月。多因素分析提示复杂核型对该治疗有效的可能性更低^[30]。

4.4 组蛋白去乙酰酶抑制剂

组蛋白去乙酰酶抑制剂通过去除组蛋白中赖氨酸的乙酰基而抑制DNA转录,在多个临床试验中用于HMA治疗失败的MDS患者,但效果不佳,单独使用有效率很低,与HMA合用后不会提高有效率反而可能增加不良反应发生率,其中某些药物如Entinostat与阿扎胞苷合用可能还存在药物间拮抗作用^[31]。可能还需进一步探索其适合的人群及使用方案。

4.5 其他治疗选择

如果患者不进行移植或参加临床试验,那么还可以选择的治疗包括以下几类:①支持治疗。②化疗:包括低剂量化疗如小剂量阿糖胞苷、小剂量美法仑等,以及高剂量的AML化疗。一项回顾性研究表明在进展为AML的患者中使用CLAG-M方案可能优于3+7方案,CLAG-M方案有效率更高,为64%,对于后续不进行移植的患者中位总生存期112 d^[32]。③免疫调节治疗。Prebet等^[33]在10例阿扎胞苷治疗失败的MDS患者中使用低剂量来那度胺治疗,其中5例患者10 mg/d、另5例患者5 mg/d使用21 d,28 d为1个周期。共4例患者有效,其中3例达到CR(均伴有5q-),1例达到红系血液学改善(HI-E)(该患者8号染色体三体),可能伴有这两种异常核型的患者可以尝试小剂量来那度胺继续治疗。而更高剂量的来那度胺(如50 mg/d)可能难以耐受^[34]。④换用另一种HMA。部分患者在使用地西他滨治疗失败后可以再从阿扎胞苷治疗中获益,一项回顾性研究中有10例患者这样治疗,其中2例获得骨髓完全缓解,2例血液学改善,2例病情稳定,开始阿扎胞苷治疗后中位生存期有22个月^[35]。地西他滨耐药可能在部分患者中与脱氧胞苷激酶(DCK)不足有关,DCK通过单磷酸化激活地西他滨,而激活阿扎胞苷的是另一种单磷酸化酶,因此对于这部分患者换成阿扎胞苷治疗可能有效^[36]。而几项在阿扎胞苷治疗失败后尝试使用地西他滨继续治疗的研究中有效率均低于20%,因此不推荐使用^[37-38]。

5 结语

综上,临床中使用HMA治疗MDS应保证足够疗程数,充分发挥HMA作用,谨慎定义“治疗失败”。当出现严重的不良反应,首先考虑给予充分的支持治疗。HMA药物治疗无效或失效后,首选移植,次选试验性治疗及化疗、免疫调节治疗等其

他治疗方案。今后应更多关注的研究方向有:哪些情况下考虑终止 HMA 药物治疗;如何更准确地判断 HMA 治疗失败的患者进行挽救性移植的预后;当 MDS 患者出现 AML 中常见的突变,该突变相关靶向药能否改善预后,这方面的临床试验也较少,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 肖志坚. 骨髓增生异常综合征的精准诊断与治疗: 现状与问题[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(5): 339—341.
- [2] Steensma DP, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3842—3848.
- [3] 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: 52—57.
- [4] Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes [J]. *Cancer*, 2011, 117: 2697—2702.
- [5] Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F, et al. Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response: retrospective analysis of survival after long-term follow-up [J]. *Leuk Res*, 2015, 39: 520—524.
- [6] Prebet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3322—3327.
- [7] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 223—232.
- [8] Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85: 130—138.
- [9] Wu D, Du X, Jin J, et al. Decitabine for treatment of myelodysplastic syndromes in chinese patients: an open-label, phase-3b study[J]. *Adv Ther*, 2015, 32: 1140—1159.
- [10] Lee JH, Jang JH, Park J, et al. A prospective multicenter observational study of decitabine treatment in Korean patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Haematologica*, 2011, 96: 1441—1447.
- [11] Itzykson R, Thepot S, Beyne-Rauzy O, et al. Does addition of erythropoiesis stimulating agents improve the outcome of higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine? [J]. *Leuk Res*, 2012, 36: 397—400.
- [12] Greenberg PL, Garcia-Manero G, Moore M, et al. A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54: 321—328.
- [13] Jabbour E, Garcia-Manero G, Cornelison AM, et al. The effect of decitabine dose modification and myelosuppression on response and survival in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56: 390—394.
- [14] Fenaux P, Bowen D, Gattermann N, et al. Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: an expert panel opinion[J]. *Leuk Res*, 2010, 34: 1410—1416.
- [15] Trubiano JA, Dickinson M, Thursky KA, et al. Incidence, etiology and timing of infections following azacitidine therapy for myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58: 2379—2386.
- [16] Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, et al. Predicting infections in high-risk patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine: a retrospective multicenter study[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88: 130—134.
- [17] Radsak M, Platzbecker U, Schmidt CS, et al. Infectious complications in patients with myelodysplastic syndromes: A review of the literature with emphasis on patients treated with 5-azacitidine[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99: 112—118.
- [18] Komrokji RS. Treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating agents [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15 Suppl: S56—S59.
- [19] Unnikrishnan A, Papaemmanuil E, Beck D, et al. Integrative genomics identifies the molecular basis of resistance to azacitidine therapy in myelodysplastic syndromes[J]. *Cell Rep*, 2017, 20: 572—585.
- [20] Shin SH, Yahng SA, Yoon JH, et al. Survival benefits with transplantation in secondary AML evolving from myelodysplastic syndrome with hypomethylating treatment failure[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48: 678—683.
- [21] 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.
- [22] Shaffer BC, Ahn KW, Hu ZH, et al. Scoring system prognostic of outcome in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 1864—1871.
- [23] Festuccia M, Baker K, Gooley TA, et al. Hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndromes

- after treatment with hypomethylating agents[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23: 1509–1514.
- [24] Kroger N. Maximizing the benefit of allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes[J]. *Semin Hematol*, 2017, 54: 154–158.
- [25] Garcia-Manero G, Fenaux P, Al-Kali A, et al. Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 496–508.
- [26] Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130: 722–731.
- [27] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 454–464.
- [28] Strati P, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90: 276–281.
- [29] Zeidan AM, Kharfan-Dabaja MA, Komrokji RS. Beyond hypomethylating agents failure in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Curr Opin Hematol*, 2014, 21: 123–130.
- [30] Jabbour E, Faderl S, Sasaki K, et al. Phase 2 study of low-dose clofarabine plus cytarabine for patients with higher-risk myelodysplastic syndrome who have relapsed or are refractory to hypomethylating agents[J]. *Cancer*, 2017, 123: 629–637.
- [31] Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 1242–1248.
- [32] Jaglal MV, Duong VH, Bello CM, et al. Cladribine, cytarabine, filgrastim, and mitoxantrone (CLAG-M) compared to standard induction in acute myeloid leukemia from myelodysplastic syndrome after azanucleoside failure[J]. *Leuk Res*, 2014, 38: 443–446.
- [33] Prebet T, Charbonnier A, Gelsi-Boyer V, et al. Lenalidomide treatment for patients with myelodysplastic syndrome and low blast count acute myeloid leukemia after azacitidine failure[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54: 1538–1540.
- [34] Cherian MA, Tibes R, Gao F, et al. A study of high-dose lenalidomide induction and low-dose lenalidomide maintenance therapy for patients with hypomethylating agent refractory myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57: 2535–2540.
- [35] Apuri S, Al Ali N, Padron E, et al. Evidence for selective benefit of sequential treatment with hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17: 211–214.
- [36] Qin T, Castoro R, El Ahdab S, et al. Mechanisms of resistance to decitabine in the myelodysplastic syndrome[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e23372.
- [37] Duong VH, Bhatnagar B, Zandberg DP, et al. Lack of objective response of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia to decitabine after failure of azacitidine[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56: 1718–1722.
- [38] Harel S, Cherait A, Berthon C, et al. Outcome of patients with high risk myelodysplastic syndrome (MDS) and advanced chronic myelomonocytic leukemia (CMML) treated with decitabine after azacitidine failure[J]. *Leuk Res*, 2015, 39: 501–504.

(收稿日期:2018-07-24)