

较低危骨髓增生异常综合征的治疗进展

Progress in the treatment of low-risk myelodysplastic syndrome

付蓉¹ 陶景莲¹

【关键词】 骨髓增生异常综合征;较低危组;治疗

Key words myelodysplastic syndromes; low-risk; treatment

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.11.003

【中图分类号】 R733 【文献标志码】 A



专家简介:付蓉,医学博士、主任医师、教授、博士生导师,天津医科大学总医院副院长,天津医科大学总医院血液科主任,天津市“津门医学英才”。担任中华医学会血液学分会委员、中国医师协会血液科医师分会委员、中国女医师协会临床肿瘤学专业委员会常委、中国药理学会来华留学生工作委员会副主委、海峡两岸卫生交流协会血液病专家委员会常委、天津市医学会血液学分会主委。主持多项国家自然科学基金及省部级科研项目,执笔《再生障碍性贫血专家共识》、《PNH 专家共识》、《纯红细胞再生障碍专家共识》。

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,表现为骨髓病态造血及无效造血,血细胞一系或多系减少伴形态异常,高风险向急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化。将 IPSS ≤ 1 、WPSS ≤ 2 或 IPSS-R ≤ 4.5 定义为相对低危 MDS。对于大多数较低危 MDS,治疗目标是减少输血需求和降低向高风险疾病或 AML 的转变,以及提高生命质量。目前针对低危 MDS 的治疗方案主要包括促造血治疗、免疫调节治疗、去甲基化治疗、祛铁治疗和免疫检查点抑制剂等新药治疗,本文将对较低危 MDS 治疗作一阐述。

1 促造血治疗

1.1 造血刺激因子

红细胞生成刺激剂(ESA)是刺激骨髓产生红细胞的药物,包括达贝泊汀(darbepoetin)和重组人促红细胞生成素(EPO)。ESA 总体反应率为 30%~60%^[1],是较低危 MDS 的一线治疗。同时应用 EPO 及 G-CSF,并维持治疗的较低危 MDS 患者未见转白率增加;对于血清 EPO 水平 < 500 U/L,原始细胞计数低,红细胞输注频率低(< 2 个单位/月)的较低危 MDS 患者,可从 ESA 治疗中获益更多。一项 3 期临床试验显示,在低危 MDS 患者中应用 darbepoetin,较安慰剂组在第

5~24 周的输血发生率显著降低[36.1%(35/97) vs 59.2%(29/49), $P=0.008$],红细胞反应率显著增加[14.7%(11/75) vs 0%(0/35), $P=0.016$]^[2]。因此,较低危 MDS 患者使用 ESA 是安全有效的。

1.2 血小板生成素受体激动剂

许多研究表明,MDS 患者血清血小板生成素(TPO)水平较高,而 TPO-R 水平低下,因此血小板生成素受体激动剂为低危 MDS 患者带来希望。罗米司亭(Romiplostim)和艾曲波帕(Eltrombopag)是目前用于治疗 MDS 患者血小板减少最受关注的两种 TPO-R 激动剂。

罗米司亭是一种 Fc-肽融合蛋白,可结合血小板生成素受体并激活细胞内转录通路,从而促进血小板生成。早期的临床试验发现^[3],在低危 MDS 中应用罗米司亭治疗可增加血小板计数,减少出血事件和血小板输注的次数。Fenaux 等^[4]研究发现,罗米司亭在血小板减少的较低危 MDS 患者中反应率为 50%,且转白率较低。但最近一项随机双盲试验发现^[5],较低危 MDS 患者使用罗米司汀转白率和死亡率与对照组差异无统计学意义(12% vs 11%; 56% vs 54%)。因此罗米司汀在改善低危 MDS 预后方面的作用仍需更多研究来证实。

艾曲波帕是一种口服的非肽类小分子,结合于骨髓巨核细胞上 TPO 受体(c-Mpl)跨膜区,引起细胞质酪氨酸激酶 Janus2(JAK-2)和酪氨酸激酶 2(Tyk2)的活化,随后引起信号传导与转录活化因子 5(STAT5)、MAPK、PI3K 激酶磷酸化,诱导巨

¹天津医科大学总医院血液内科(天津,300052)
通信作者:付蓉, E-mail: florai@vip.com

核细胞的增殖和分化,刺激血小板生成。艾曲波帕在低危 MDS 患者中可以促进巨核细胞生成并不会导致原始细胞增殖,治疗期间有些患者原始细胞甚至有所减少^[6-7]。低危 MDS 患者单药应用艾曲波帕 75 mg/d,与对照组相比,出血事件减少、甚至脱离血小板输注,仅有极少数患者发生Ⅲ~Ⅳ级无关不良事件^[8]。早期临床试验发现,艾曲波帕试验组比安慰剂组明显提高血小板计数(47% vs 3%),疾病进展率低(5% vs 13%),且患者耐受性良好,生活质量得到显著改善^[9-10]。近期一项 2 期临床试验发现,对去甲基化治疗失败后的 28 例 MDS 患者应用艾曲波帕,有 3 例(11%)达到血液学改善(HI-P),但转白率有所增加^[11]。因此 TPO 受体激动剂是否增加 MDS 患者的转白风险尚有争议,仍需更多循证医学的数据加以明确。

1.3 雄激素

较低危 MDS 的主要治疗目标是改善血细胞减少,提高患者生活质量,雄激素可促进肾脏促红细胞生成素的生成及释放,还能增加造血干细胞对促红细胞生成素的敏感性。Choi 等^[12]研究发现,低危 MDS 使用雄激素治疗有超过一半的患者可以获得血液学改善,5 年总生存期(OS)和无 AML 生存率分别为 68.8%和 67.7%。目前关于雄激素治疗 MDS 的报道较少,因此前瞻性研究评估雄激素在较低危 MDS 中的疗效尤为必要。

2 免疫调节治疗

2.1 免疫抑制治疗(IST-ATG/CSA)

免疫失调在 MDS 发病机制中的作用受到越来越多的关注,除了骨髓微环境中分泌增加的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、转化生长因子 β (TGF- β)、白细胞介素 IL-6 和 IL-8 等细胞因子之外^[13],几乎所有类型的免疫细胞及其下游信号传导途径都参与 MDS 的发病。较低危 MDS 的细胞免疫功能失衡,其间充质细胞抑制 DC 分化和成熟的作用降低^[14],导致造血细胞受损,凋亡增加。因此免疫调节治疗可能使部分较低危 MDS 患者获益。几项研究评价单独应用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)^[15]和 ATG 联合泼尼松、环孢素(CSA)^[16]的疗效,总体有效率为 25%~40%,其中 ATG 联合 CSA 治疗较单独应用 ATG 效果略好^[17]。一项日本的研究表明^[18],较低危 MDS 患者免疫抑制治疗总体有效率达 58.6%,5 年 OS 为 74.5%,10 年 OS 为 48.3%,且伴 PNH 小克隆患者较无 PNH 克隆的患者对免疫抑制治疗反应更明显,10 年 OS 显著提高(72.2% vs 15.6%, $P < 0.0001$),大多数死亡的患者均是对免疫抑制治疗无反应者,主要不良反应是肌酐的升高,肺感染是最主要的死因(8/12),其次是深部出血(3/12)。有反应者长期应用免疫抑制治疗可维持稳定的造血

功能,且较同样 IPSS 评分但对免疫抑制治疗无反应者的转白率更低,此外免疫抑制治疗无反应者与未应用免疫抑制治疗的患者有相似的进程^[14,19]。但免疫抑制治疗的适宜人群应严格掌握,主要用于年轻、全血细胞减少、低增生性、低危、核型正常和 HLA-DR15 阳性的 MDS 患者。

2.2 来那度胺(Lenalidomide)

来那度胺主要适用于 5q-综合征,通过以下机制发挥作用:①降低前炎症因子 IL-1、IL-6、TNF- α 调节微环境炎症反应而减少自身血细胞损伤;②促进 T 细胞增殖,升高 INF- γ 、IL-2 等 Th1 细胞因子水平;提高 NK 细胞活性以清除恶性克隆细胞;③同时对 CDC25C 磷酸酶有抑制作用,使得细胞停滞在 G2/M 期;④增加 CK1 α (一种定位在 5 号染色体长臂上基因编码的丝氨酸/苏氨酸激酶,它的降解通过活化 P53 诱导细胞凋亡)及 IKZF1 泛素化和蛋白酶体降解从而诱导细胞凋亡,发挥对 MDS 恶性克隆的直接杀伤作用^[20-21]。

来那度胺对 5q-综合征患者脱离输血有积极意义^[22]。10 mg/d 共 21 d 较 5 mg/d 28 d 疗效更好(56% vs 43%),单独应用来那度胺,有 55%~65%的患者可以脱离输血,50%~73%的患者细胞遗传学有改善,并能更好的促进细胞遗传学正常化,降低向 AML 转化及死亡风险^[23-24]。核型的复杂性是影响来那度胺治疗反应的负性因素^[25],TP53 突变是短 OS 的独立危险因素^[26]。

非 5q-较低危 MDS 患者应用来那度胺仍具有较好的效果^[27]。单独应用来那度胺有 25%的患者可以脱离输血^[28-29]。而来那度胺与 ESA 或罗米司亭等药物联合应用可提高有效率,一项Ⅲ期临床试验表明,来那度胺联合 EPO 比单用来那度胺治疗,红系改善率明显提高(39.4% vs 23.1%)^[30]。另一项Ⅱ期试验表明,来那度胺联合罗米司亭可显著降低血小板减少造成的出血发生率,同时可减少来那度胺的用量^[31]。

2.3 阿仑单抗(Alemtuzumab)

阿仑单抗是人源性 CD52 单抗,CD52 是 GPI 锚蛋白表面标记,在 T、B 细胞广泛表达,阿仑单抗可以削弱获得性免疫。研究表明 5q-综合征患者干细胞上高表达 CD52^[32],在 9 例 MDS 患者中应用阿仑单抗 10 mg/d 连用 10 d 之前分别使用过 ATG/CSA、丙戊酸、来那度胺及罗米司汀,其中 5 例(55.5%)患者有较好治疗反应,3 例患者在应用阿仑单抗 3 个月及 6 个月后达完全缓解(CR),2 例患者获得血液学改善,患者耐受性较好,无严重不良反应,提示阿仑单抗对较低危 MDS 患者安全有效^[33]。对阿仑单抗的应用仍需进一步验证。

3 去甲基化治疗

对于 ESA、来那度胺、免疫抑制治疗不能耐受

或治疗失败的较低危 MDS 患者,可以应用去甲基化治疗。

甲基化可抑制 MDS 患者抑癌基因的作用,高度甲基化患者疾病进展快,生存时间较甲基化水平低的患者明显缩短^[34-35]。地西他滨(Decitabine)和阿扎胞苷(Azacitidine)是常用的 2 种去甲基化药物。目前对于较低危 MDS 患者应用去甲基化治疗的疗效有较多报道。Cao 等^[36]研究发现,在较低危 MDS 患者中使用低剂量地西他滨($20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$)总体有效率(ORR)为 65%,CR 为 35%,1 年内无事件生存率(EFS)为 68%,OS 为 78%;较低危 MDS 患者应用阿扎胞苷($75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)的 ORR 为 51.1%,15 个月的 OS 为 73%。

一项来自多中心(包括法国和比利时、意大利、西班牙、希腊、德国和美国)的多因素分析中,年龄大于 75 岁($P=0.01$)、对 ESA 有反应超过 6 个月后继发耐药的中危 MDS 患者($P=0.003$)及应用低甲基化剂(HMA)可能成为高危转白的危险因素($P=0.02$)^[37]。

多数临床试验比较不同剂量地西他滨和阿扎胞苷的治疗效果,MD Anderson 癌症中心^[38]评价低剂量阿扎胞苷($75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$)和低剂量地西他滨($20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$)28 d 为 1 个疗程的效果及安全性,结果显示低剂量地西他滨疗效比低剂量阿扎胞苷较好(ORR:70% vs 49%, $P=0.03$;脱离输血:32% vs 16%, $P=0.2$;EFS:20 个月 vs 13 个月, $P=0.1$;1 年 OS:87% vs 83%, $P=0.97$);2 组的不良反应无明显差异。Lee 等^[39]评估较低危 MDS 患者的标准剂量地西他滨($20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$)和标准剂量阿扎胞苷($75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$)28 d 为 1 个周期的疗效,结果同样显示地西他滨的疗效优于阿扎胞苷(CR:16.4% vs 6.0%, $P=0.090$;ORR:67.2% vs 44.0%, $P=0.014$;EFS:33 个月 vs 19 个月, $P=0.019$;OS 无明显差异),不良事件无明显差异。

对于器官移植后长期服用免疫抑制剂继发的较低危 MDS 患者,使用阿扎胞苷治疗后得到血液学缓解,且没有严重的非血液系统的不良反应^[40],提示阿扎胞苷对器官移植后继发的较低危 MDS 患者安全、有效。

4 祛铁治疗

MDS 患者输血依赖、无效造血以及多种基因的突变等因素均可导致患者体内铁调素的表达降低,导致对铁的调节失衡,引起铁过载的发生,从而造成细胞、组织及重要脏器的损伤,并且可以影响骨髓微环境,导致骨髓造血功能受损^[41-42]。

血清铁蛋白水平大于 1000 ng/ml 即可诊断为铁过载,NCCN 指南^[43]推荐应用祛铁治疗,如祛铁

胺、祛铁酮及地拉罗司等。最新的一项试验^[44]选取 ≥ 18 岁,IPSS 中危-1 和低危,血清铁蛋白 $> 1000 \text{ ng/ml}$,15~75 U 的红细胞输注史,无心脏、肝脏、肾脏疾病的患者入组,按 2:1 随机分配至地拉罗司组($10 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)或对照组。地拉罗司组 149 例,对照组 76 例,72.4%为中危-1,60.9%为男性,平均年龄 61 岁;地拉罗司组与对照组患者 75 岁以上比例分别为 25.5%和 17.1%,输注红细胞量接近。地拉罗司组比对照组治疗的中位时间更长(587.5 d vs 370.5 d);43.9%和 25.0%的地拉罗司和安慰剂组分别治疗 ≥ 2 年。结果显示较低危 MDS 患者使用地拉罗司 3 年 EFS 及 OS 均高于对照组(EFS:61.5% vs 47.3%;OS:1907 d vs 1509 d),因此应用铁螯合剂治疗可明显延长较低危 MDS 患者的生存时间^[45]。

5 其他新药

随着对 MDS 发病机制的认识更加清晰,越来越多新的药物包括免疫检查点抑制剂、Toll 样受体抑制剂、Imetelstat、Luspatercept 等新药被开发并应用于临床,为 MDS 的治疗带来了新的希望。

5.1 免疫检查点抑制剂

骨髓细胞表达程序性死亡 1(PD-1)受体和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)等免疫检查点蛋白,诱导 MDS 患者细胞免疫耐受,导致恶性克隆细胞逃逸免疫监视。Nivolumab 和 Ipilimumab 分别为抗 PD-1 和 CTLA-4 的单克隆抗体。一项 II 期临床试验比较单用免疫检查点抑制剂(ICPI,Nivolumab 和 Ipilimumab)和阿扎胞苷联合 ICPI 治疗 MDS 患者的疗效,结果显示 ICPI 单药应用有效(中位 OS 为 8 个月),ICPI 联合阿扎胞苷的总反应率和 CR 优于 ICPI 单药^[46]。

5.2 Tomaralimab(OPN-305)

TLR2 为 Toll 样受体家族成员之一,天然免疫应答 TLR2 在低危 MDS 患者骨髓 CD34⁺细胞中始终存在过表达,TLR2 功能突变与疾病进展相关^[13]。Tomaralimab(OPN-305)是 TLR2 完全人源性单抗,一项 I/II 期多位点临床试验^[47],用于 HMA 早期治疗失败后的低中危患者,结果显示使用 Tomaralimab 治疗过程中患者平均输血量减少,整体缓解率为 50%。对于 HMA 治疗无效的较低危 MDS 患者,Tomaralimab 是一种新型治疗方法。

5.3 Imetelstat

端粒酶活性受损和端粒缩短可致染色体不稳定,恶性细胞具有高端粒酶活性,保护它们免于增殖停滞、衰老和凋亡,MDS 和 AML 患者存在端粒酶逆转录酶的高度甲基化,与患者的低存活相关^[48]。Imetelstat 是一类端粒酶抑制剂,最新的一项研究报道^[49]其在低危高度输血依赖($\geq 4 \text{ U/8}$

周), ESA 治疗失败或 sEPO > 500 mU/mL 的 MDS 患者中的应用, 结果显示患者脱离输血率为 37%, 可明显改善贫血。

5.4 Luspatercept(ACE-536)

TGF- β 超家族在中低危 MDS 患者中异常表达, 可诱导有核红细胞凋亡和细胞周期停滞进而抑制终末红细胞分化导致无效造血^[50]。Luspatercept(ACE-536) 是一种新型融合蛋白, 可阻断 TGF- β , 一项 II 期临床试验研究显示^[51] 低危 MDS 患者接受 Luspatercept(0.125~0.500 mg/kg) 治疗, 患者平均血红蛋白从基线持续增加至少 15 个月, 85% 达到血液学改善, 不良事件多为 1~2 级^[51]。

6 总结与展望

MDS 是一种高度异质性的髓系恶性肿瘤, 较低危 MDS 易与其他骨髓衰竭性疾病相混淆, 故诊断应十分谨慎, 不可过度; 目前较低危 MDS 治疗用药很多, 免疫检查点抑制剂、Imetelstat、Tomaralimab、Luspatercept 等新药的发现为 MDS 的治疗带来了新的选择, 期待未来低危 MDS 的治疗可真正实现个体化和精准化。

参考文献

- [1] Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis [J]. *Ann Hematol*, 2008, 87: 527-536.
- [2] Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2017, 31: 1944-1950.
- [3] Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia [J]. *Cancer*, 2014, 120: 1838-1846.
- [4] Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178: 906-913.
- [5] Kantarjian HM, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5: e117-e126.
- [6] Mavroudi I, Pyrovolaki K, Pavlaki K, et al. Effect of the nonpeptide thrombopoietin receptor agonist eltrombopag on megakaryopoiesis of patients with lower risk myelodysplastic syndrome [J]. *Leuk Res*, 2011, 35: 323-328.
- [7] Santini V, Fenaux P. Treatment of myelodysplastic syndrome with thrombomimetic drugs [J]. *Semin Hematol*, 2015, 52: 38-45.
- [8] Oliva E, Santini V, Zini G, et al. Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia of Low and Intermediate-1 IPSS Risk Myelodysplastic Syndromes: Results of a Prospective, Randomized, Trial [J]. *Haematologica*, 2013, 98: 456-456.
- [9] Oliva EN, Alati C, Santini V, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4: e127-e136.
- [10] Brierley CK, Steensma DP. Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic syndromes [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169: 309-323.
- [11] Swaminathan M, Borthakur G, Kadia TM, et al. A phase 2 clinical trial of eltrombopag for treatment of patients with myelodysplastic syndromes after hypomethylating-agent failure [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019 Feb 18; 1-7. doi: 10.1080/10428194.2019.1576873. [Epub ahead of print].
- [12] Choi EJ, Lee JH, Park HS, et al. Androgen therapy for lower-risk myelodysplastic syndrome [C]. *Blood*, 2018, 132.
- [13] Ganan-Gomez I, Wei Y, Starczynowski DT, et al. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2015, 29: 1458-1469.
- [14] Wang C, Yang Y, Gao S, et al. Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome: Clinical features, pathogenesis and therapeutic strategies [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 122: 123-132.
- [15] Komrokji RS, Mailloux AW, Chen DT, et al. A phase II multicenter rabbit anti-thymocyte globulin trial in patients with myelodysplastic syndromes identifying a novel model for response prediction [J]. *Haematologica*, 2014, 99: 1176-1183.
- [16] Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care-SAKK 33/99 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 303-309.
- [17] Haider M, Al Ali N, Padron E, et al. Immunosuppressive Therapy: Exploring an Underutilized Treatment Option for Myelodysplastic Syndrome [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16 Suppl: S44-S48.
- [18] Hata T, Tsushima H, Baba M, et al. Long-term outcome of immunosuppressive therapy for Japanese patients with lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98: 687-693.
- [19] Santini V. Treatment of low-risk myelodysplastic syn-

- dromes[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016: 462–469.
- [20] Kronke J, Fink EC, Hollenbach PW, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 α in del(5q) MDS[J]. *Nature*, 2015, 523: 183–188.
- [21] Stahl M, Zeidan AM. Lenalidomide use in myelodysplastic syndromes: Insights into the biologic mechanisms and clinical applications[J]. *Cancer*, 2017, 123: 1703–1713.
- [22] Oliva EN, Lauseker M, Aloe Spiriti MA, et al. Early lenalidomide treatment for low and intermediate-1 International Prognostic Scoring System risk myelodysplastic syndromes with del(5q) before transfusion dependence[J]. *Cancer Med*, 2015, 4: 1789–1797.
- [23] Komrokji RS, List AF. Short- and long-term benefits of lenalidomide treatment in patients with lower-risk del(5q) myelodysplastic syndromes[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: 62–68.
- [24] Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q[J]. *Blood*, 2011, 118: 3765–3776.
- [25] List AF, Bennett JM, Sekeres MA, et al. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS[J]. *Leukemia*, 2014, 28: 1033–1040.
- [26] Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 2691–2698.
- [27] Sekeres MA, Swern AS, Giagounidis A, et al. The impact of lenalidomide exposure on response and outcomes in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes and del(5q)[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8: 90.
- [28] Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 2988–2996.
- [29] Sibon D, Cannas G, Baracco F, et al. Lenalidomide in lower-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q and refractory to erythropoiesis-stimulating agents[J]. *Br J Haematol*, 2012, 156: 619–625.
- [30] Toma A, Kosmider O, Chevret S, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion[J]. *Leukemia*, 2016, 30: 897–905.
- [31] Wang ES, Lyons RM, Larson RA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide[J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5: 71.
- [32] Blatt K, Herrmann H, Hoermann G, et al. Identification of campath-1 (CD52) as novel drug target in neoplastic stem cells in 5q – patients with MDS and AML[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 3589–3602.
- [33] Neukirchen J, Platzbecker U, Sockel K, et al. Real life experience with alemtuzumab treatment of patients with lower-risk MDS and a hypocellular bone marrow[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93: 65–69.
- [34] Wang H, Zhang TT, Jin S, et al. Pyrosequencing quantified methylation level of miR-124 predicts shorter survival for patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9: 91.
- [35] Zhao G, Li N, Li S, et al. High methylation of the 4-aminobutyrate aminotransferase gene predicts a poor prognosis in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54: 491–504.
- [36] Cao ZJ, Ma J. Efficacy and Safety of Low-Dose Decitabine in Low-or Intermediate 1-Risk MDS[C]. *Blood*, 2018, 132.
- [37] Park S, Hamel JF, Toma A, et al. Outcome of lower-risk patients with myelodysplastic syndromes without 5q deletion after failure of erythropoiesis-stimulating agents[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 1591–1597.
- [38] Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN[J]. *Blood*, 2017, 130: 1514–1522.
- [39] Lee BH, Kang KW, Jeon MJ, et al. Survival Benefit with Standard-Dose Decitabine Versus Standard-Dose Azacitidine in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes[C]. *Blood*, 2018, 132.
- [40] Inoue H, Morita Y, Rai S, et al. Azacitidine therapy for low-risk myelodysplastic syndrome developing after solid organ transplantation[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2017, 58: 138–142.
- [41] Gattermann N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications[J]. *Ann Hematol*, 2011, 90: 1–10.
- [42] Chai X, Li D, Cao X, et al. ROS-mediated iron overload injures the hematopoiesis of bone marrow by damaging hematopoietic stem/progenitor cells in mice[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10181.
- [43] 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.

- [44] Angelucci E, Li JM, Greenberg PL, et al. Safety and Efficacy, Including Event-Free Survival, of Deferasirox Versus Placebo in Iron-Overloaded Patients with Low-and Int-1-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Outcomes from the Randomized, Double-Blind Telessto Study[C]. Blood, 2018, 132.
- [45] Zeidan AM, Giri S, DeVaux M, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of iron chelation therapy on overall survival and disease progression in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. Ann Hematol, 2019, 98: 339—350.
- [46] Garcia-Manero G, Sasaki K, Montalban-Bravo G, et al. A Phase II Study of Nivolumab or Ipilimumab with or without Azacitidine for Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS)[C]. Blood, 2018, 132.
- [47] Garcia-Manero G, Jabbour EJ, Konopleva MY, et al. A Clinical Study of Tomaralimab (OPN-305), a Toll-like Receptor 2 (TLR-2) Antibody, in Heavily Pre-Treated Transfusion Dependent Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) That Have Received and Failed on Prior Hypomethylating Agent (HMA) Therapy[C]. Blood, 2018, 132.
- [48] Zhao X, Tian X, Kajigaya S, et al. Epigenetic landscape of the TERT promoter: a potential biomarker for high risk AML/MDS[J]. Br J Haematol, 2016, 175: 427—439.
- [49] Steensma DP, Platzbecker U, Van Eygen K, et al. Imetelstat Treatment Leads to Durable Transfusion Independence (TI) in RBC Transfusion-Dependent (TD), Non-Del(5q) Lower Risk MDS Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Who Are Lenalidomide (LEN) and HMA Naive[C]. Blood, 2018, 132.
- [50] Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis [J]. Blood, 2019, 133: 790—794.
- [51] Platzbecker U, Germing U, Gotte KS, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18: 1338—1347.

(收稿日期: 2019-06-25)

欢迎订阅《临床血液学杂志》

本刊国内外公开发行人,现为月刊,大 16 开本,每期定价 23.00 元,全年价 276.00 元。逢单月为“血液学”专辑(邮发代号:38—169),逢双月为“输血与检验”专辑(邮发代号:38—171),两专辑可分开订阅。全国各地邮局均可订阅。

《临床血液学杂志》编辑部