

• 论著-研究报告 •

来那度胺治疗难治/复发骨髓增生异常综合征
伴环形铁粒幼红细胞患者的效果分析*姬姜¹ 杜亚丽¹ 阮菁¹ 黄钰洲¹ 韩冰¹

【摘要】 目的:研究来那度胺治疗难治/复发骨髓增生异常综合征伴环形铁粒幼红细胞(MDS-RS)的有效率及不良反应。方法:回顾性分析我院2018-06-2019-12接受来那度胺治疗的难治/复发MDS-RS患者。所有患者经足疗程促红细胞生成素、雄激素、环孢素等无效/复发后,均接受了来那度胺10 mg qd 21 d/月 \geq 2个疗程的治疗。采集资料完整患者的治疗前和每个疗程结束后的临床相关信息并分析。结果:共纳入12例患者,男性比例50.0%,确诊时中位年龄为62(43~79)岁。IPSS-R低危比例为75.0%,中危比例为25.0%。来那度胺治疗开始时的中位血红蛋白为71(32~81) g/L,中性粒细胞计数为 $2.36(1.01\sim 4.05)\times 10^9/L$,血小板计数为 $216(160\sim 469)\times 10^9/L$,随访时间为10(5~15)个月。接受来那度胺的中位疗程数为3(2~13),中位起效时间为2(1~3)个月,总反应率为41.7%(5/12),完全缓解率为16.7%(2/12),总有效患者的中位维持时间为10(7~13)个月。随访期间2例(40.0%)患者复发,随访期末总有效率为25.0%,完全缓解率为8.3%;无效患者中1例死亡,12个月总生存率为91.7%。7例(58.3%)患者出现不良反应,其中4例(33.3%)出现中性粒细胞减少。最常见的非血液学不良反应为水肿(16.7%)及头晕(16.7%)。随访期末未发现骨髓纤维化、克隆演变。结论:来那度胺对难治/复发MDS-RS患者有一定疗效,不良反应可耐受。

【关键词】 骨髓增生异常综合征伴环形铁粒幼红细胞;来那度胺;难治;疗效;不良反应

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.09.006

[中图分类号] R551.3 [文献标志码] A

Lenalidomide treatment for refractory/relapsed myelodysplastic
syndrome with ring sideroblasts

JI Jiang DU Yali RUAN Jing HUANG Yuzhou HAN Bing

(Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: HAN Bing, E-mail: hanbing_li@sina.com.cn

Abstract Objective: To analyze the effectiveness and safety of lenalidomide in patients with refractory/relapsed myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts (MDS-RS). **Method:** Refractory/relapsed MDS-RS patients who received lenalidomide in our center from June 2018 to December 2019 were analyzed retrospectively. **Result:** Twelve patients were enrolled. The male proportion was 50.0%. The median age at diagnosis was 62(43-79) years old. The percentage of IPSS-R low-risk patients was 75.0% and the percentage of intermediate-risk patients was 25.0%. The baseline median hemoglobin was 71(32-81) g/L, the median absolute neutrophil count was $2.36(1.01-4.05)\times 10^9/L$, and the median platelet was $216(160-469)\times 10^9/L$. The median time of treatment duration was 3(2-13) months. The median follow-up time was 10(5-15) months. The complete response rate of the patients was 16.7% and the overall response rate was 41.7%. The median time to response was 2(1-3) months and the median time of efficacy duration was 10(7-13) months. Two patients (40.0%) relapsed, and the complete response/overall response rate was 8.3%, 25.0% at the end of follow-up. One patient died and the 12-month overall survival rate was 91.7%. Seven patients (58.3%) appeared adverse events during treatment, 4 cases (33.3%) had neutropenia, Edema (16.7%) and dizziness (16.7%) were the most common non-hematological adverse events. None of the patients experienced bone marrow fibrosis or clonal evolution at the end of follow-up. **Conclusion:** Lenalidomide is effective and tolerable in patients with refractory/relapsed MDS-RS.

Key words myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts; lenalidomide; refractory; efficacy; adverse events

* 基金项目:北京自然科学基金(No:7192168);中国医学科学院医学创新基金(No:2016-I2M-3-004);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(No:2019XK320047)

¹ 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院血液内科(北京,100730)
通信作者:韩冰, E-mail: hanbing_li@sina.com.cn

骨髓增生异常综合征伴环形铁粒幼红细胞(myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts, MDS-RS)是骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)的一种亚型,其特征为环形铁粒幼红细胞积聚、无效红细胞生成及贫血^[1]。MDS-RS的一线治疗方案为红细胞生成刺激类药物(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)^[2],但ESA有效率低于60%^[3],且复发率约为70%^[4]。其他治疗方案包括环孢素(cyclosporine A, CsA)、去甲基化药物(hypomethylating agents, HMA)等,但前者有效率同样有限,后者或存在严重不良反应^[5]。来那度胺已被批准用于MDS伴单纯5q-的一线治疗^[6]。已有研究发现,来那度胺对MDS非5q-的中低危MDS有效率为12%~48%^[7-9],但仅有Sibon等^[9]比较了来那度胺对不同亚型中低危MDS的疗效。在该研究中,MDS-RS经来那度胺治疗的有效率达到58%。总体来说,对MDS-RS使用来那度胺治疗文献例数很少,且缺乏中国患者资料。本研究纳入我院近期接受来那度胺治疗的难治/复发MDS-RS患者的资料,对来那度胺治疗难治性MDS-RS的疗效及安全性等进行了分析,并复习了国内外相关文献,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析2018-06-2019-12于我中心就诊并接受来那度胺治疗的难治/复发MDS-RS患者,诊断标准参考WHO(2016)诊断标准^[10]。所有患者使用来那度胺前均接受过包括促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、雄激素及CsA治疗 ≥ 6 个月无效或复发,但未接受过HMA或造血干细胞移植治疗。收集患者的临床资料,包括性别、年龄、病程、合并疾病、既往用药史、家族史、常规实验室检查、骨髓活检结果、骨髓染色体核型、外周血MDS相关基因二代测序结果、修订版国际预后积分系统(Revised International Prognostic Scoring System, IPSS-R)评分^[11]、来那度胺治疗后的不良反应、输血频率、血常规、肝肾功、铁蛋白、每3个月复查的骨髓穿刺活检等实验室检验指标。

1.2 治疗方案

患者接受口服来那度胺10 mg qd $\times 21$ d,如果患者绝对中性粒细胞计数低于 $1.0 \times 10^9/L$,或因其他原因不耐受,可减量至10 mg qod $\times 21$ d,并根据患者病情,进行动态剂量调整,28 d为1个疗程。接受 ≥ 2 个疗程来那度胺治疗的患者进入后续分析。

1.3 来那度胺疗效及不良反应判断标准

参照国际工作组(IWG)2006年修订版MDS治疗反应标准^[12-13]。评价完全缓解(complete re-

sponse, CR)、红系血液学改善(erythroid response, HI-E)、总反应(overall response, OR)、无效(no response, NR)及复发的比例。药物不良反应类型及分级根据常见毒性标准(CTCAE)(4.0版)进行判定。患者于来那度胺治疗期间每3个月或必要时进行骨髓穿刺活检及染色体核型分析,用于评估疗效以及治疗期间是否出现骨髓纤维化或克隆演变。

1.4 随访

随访时间从患者开始接受来那度胺治疗起,至2020年5月30日,通过门诊病历及电话进行随访。对随访期间死亡的患者,以病历记录和(或)患者家属联系加以确认。以患者开始来那度胺治疗至随访结束或死亡为总生存时间。随访结束时未死亡的患者作删失处理。

1.5 数据学处理

采用SPSS 25.0进行数据分析。非正态分布的计量资料以中位数(范围)表示,计数资料以例(百分比)表示。采用Mann-Whitney U检验进行两组间计量资料比较,采用 χ^2 检验(必要时Fisher精确检验)进行两组间计数资料比较。采用GraphPad Prism 5.00进行Kaplan-Meier生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

共纳入12例MDS-RS患者,男性比例为50.0%,患者的确诊年龄为62(43~79)岁。IPSS-R低危患者9例(75.0%),中危患者3例(25.0%)。10例(83.3%)患者染色体核型正常,1例(8.3%)患者核型为46,XY,der(13)t(1,13)(q11;q11)[6]/46,XY[4],1例(8.3%)核型为46,XX,dup(1)(q22q31)[10]。共9例患者进行了基因突变检测,其中7例(77.8%)患者存在SF3B1基因突变,4例(44.4%)患者存在其他基因的突变,详见表1。患者确诊时的骨髓涂片原始细胞比例为1%(0~3%),RS比例为22%(6~44%)。患者自确诊MDS-RS至开始来那度胺治疗的时间为19(7~73)个月,期间接受的治疗方案为2.5(2~6)种,均包括EPO、雄激素、CsA,每人接受的疗程均大于6个月,部分患者在上述治疗之外接受了维生素B6、糖皮质激素等联合治疗。12例患者中,10例患者接受的既往治疗无效,2例在达到CR后复发,再次接受同样治疗无效。来那度胺治疗开始时的中位血红蛋白为71(32~81)g/L,绝对中性粒细胞计数为 $2.36(1.01 \sim 4.05) \times 10^9/L$,血小板计数为 $216(160 \sim 469) \times 10^9/L$,丙氨酸氨基转移酶为15(6~40)U/L,血清肌酐浓度为82(43~108) $\mu\text{mol/L}$,铁蛋白浓度为1 634(769~2 192)ng/mL。

表 1 患者既往治疗方案及随访情况

患者编号	基因突变	既往治疗方案	既往治疗时间 /月	既往治疗方案结局	来那度胺治疗时间 /月	最佳疗效	起效用时 /月	不良反应 (CTCAE 等级)	不良反应结局	随访时间 /月	随访期末结局
1	未检测	雄激素 + CsA + EPO; 雄激素 + 他克莫司 + EPO; 西罗莫司 + EPO	20	均 NR	2	NR	—	头痛(2); 水肿(2)	对症处理后缓解	5	NR, 死亡
2	SF3B1	雄激素; VB6 + EPO; 雄激素 + CsA + EPO; 雄激素 + 乌苯美司; 雄激素 + 乌苯美司 + EPO; 雄激素 + 乌苯美司 + G-CSF	73	均 NR	2	NR	—	粒细胞减少(3)	停药后缓解	12	NR, 骨髓未进展
3	SF3B1, TET2	雄激素 + 糖皮质激素 + EPO; CsA	16	均 NR	8	CR	3	粒细胞减少(2)	对症处理后缓解	15	停药 2 个月后复发
4	未检测	雄激素 + 糖皮质激素 + EPO; CsA + 乌苯美司; CsA + 乌苯美司 + 雄激素	7	均 NR	3	NR	—	头晕(1); 水肿(2)	自行缓解	12	NR, 骨髓未进展
5	MPL, RUNX1, NF1, ASXL1, SRSF2	CsA; 雄激素 + CsA + EPO	23	CR 复发; NR	10	HI-E	2	无	不适用	10	HI-E
6	SF3B1	雄激素 + CsA; 他克莫司 + 雄激素; EPO	36	CsA 不良反应不耐受; NR; NR	2	NR	—	头晕(2); 心悸(2); 粒细胞减少(3)	停药后缓解	9	NR, 骨髓未进展
7	无	雄激素 + EPO; CsA	53	均 NR	3	NR	—	粒细胞减少(3)	停药后缓解	8	NR, 骨髓未进展
8	未检测	雄激素 + CsA + EPO; 雄激素 + 乌苯美司 + EPO	19	均 NR	2	NR	—	无	不适用	5	NR, 骨髓未进展
9	SF3B1	雄激素 + VB6 + EPO; CsA; 他克莫司; 雄激素	15	NR; CsA 不良反应不耐受; NR; NR	8	HI-E	2	无	不适用	11	治疗 8 个月 后复发
10	SF3B1, DNMT3A	乌苯美司 + EPO; 沙利度胺 + 雄激素 + 糖皮质激素; CsA	19	CR 复发; HI 复发; NR	7	HI-E	1	无	不适用	7	HI-E
11	SF3B1, RUNX1, STAG2	雄激素 + EPO; CsA	7	均 NR	13	CR	1	无	不适用	13	CR
12	SF3B1	雄激素 + EPO; 雄激素 + CsA + EPO	9	均 NR	3	NR	—	皮疹(1)	自行缓解	6	NR, 骨髓未进展

2.2 血液学反应

共 5 例(41.7%)患者达到血液学 OR, 其中 2 例(16.7%)患者最佳疗效为 CR, 3 例(25.0%)患者为 HI-E。患者的起效时间为 2(1~3)个月, 达到最佳疗效的时间为 2(1~3)个月, 其中 4 例(80.0%)于 2 个月内起效。来那度胺的治疗时间为 3(2~13)个月, OR 患者的持续有效时间为 10(7~13)个月。

2.3 随访

患者随访时间为 10(5~15)个月。随访期间共 2 例(40.0%)患者复发, 其中 1 例于开始治疗 8 个月后复发, 后用雄激素 + 输血治疗; 1 例于 10 个月后复发, 后用输血 + G-CSF 治疗。另外 3 例有效患者分别随访 7、10 及 13 个月, 至随访期末分别维持 HI-E、HI-E 及 CR 的最佳疗效, 随访期末 CR 率为 8.3%, OR 率为 25.0%。NR 患者中 1 例在停止来那度胺治疗后未继续治疗, 3 个月后于家中死亡(原因不明), 2 例停药后采取输血治疗, 2 例采取中药治疗, 1 例采取雄激素 + 乌苯美司治疗, 1 例采取

HMA 治疗。随访期末, 所有患者的骨髓穿刺活检结果仍符合 MDS-RS 诊断标准。随访期间未达到中位生存期, 12 个月总生存率为 91.7%。

2.4 不良反应

治疗期间 7 例(58.3%)患者共出现 11 例次不良反应事件, 其中 7 例次(63.6%)为 1~2 级不良反应。最常见的不良反应为中性粒细胞减少(1 例 2 级, 3 例 3 级), 发生率 33.3%(4/12); 最常见的非血液学不良反应为水肿及头晕, 发生率均为 16.7%(2/12)。1 例(8.3%)患者因 3 级中性粒细胞减少临时停药, 后使用减量方案继续治疗; 2 例(16.7%)患者分别因 3 级中性粒细胞减少及头晕心悸永久停药; 其余患者的不良反应均自行缓解或经对症处理后缓解。患者接受来那度胺治疗期间, 未发现血栓事件。复查骨髓活检未发现患者出现骨髓纤维化, 未出现原始细胞比例增加, 或异常染色体核型增加等克隆演变情况。

3 讨论

目前关于来那度胺在 MDS-RS 应用的研究较

少,大多来源于非 5q- 群体研究中的亚组分析。在 MDS 非 5q- 患者中,来那度胺有效率有限:两项临床试验分别对 214 例^[7]及 160 例^[8]中低危 MDS 非 5q- 患者使用来那度胺,血液学缓解率分别为 33% 及 36.5%。Zeidan 等^[14]在一项回顾性研究中报道了 37 例以来那度胺为二线治疗的中低危 MDS 非 5q- 患者,有效率为 38%,以及 26 例以来那度胺为三线治疗的患者,有效率为 12%。该结果提示,对于难治复发的中低危 MDS 患者,既往使用治疗方案更多的患者接受来那度胺治疗的有效率可能更低。

Sibon 等^[9]采用来那度胺治疗 31 例难治/复发的中低危 MDS 非 5q- 患者,有效率为 48%,其中 12 例 MDS-RS 患者的有效率为 58%,提示在 MDS 非 5q- 患者中,MDS-RS 患者的来那度胺有效率可能更高。这是关于来那度胺在 MDS-RS 中的仅有报道。

本研究总结了来那度胺治疗的 12 例难治/复发 MDS-RS 患者的疗效、不良反应及随访情况。在本组病例中,所有患者均经过 EPO、雄激素及 CsA \geq 6 个月的治疗。我们发现,41.7% 的患者经来那度胺治疗后达到血液学 OR,其中 CR 率达 16.7%,高于既往报道的 MDS 非 5q- 患者的整体有效率,但本组有效率不及 Sibon 等^[9]的结果高,可能因为本中心的难治/复发患者接受的既往治疗方案更多。另外,Sibon 等的研究中纳入了部分来那度胺联合 ESA 治疗的患者,且未报道 MDS 患者中使用联合疗法患者的比例,可能对最终疗效产生一定影响。

来那度胺对红细胞生成的促进作用,可能使其对以贫血为主要临床表现的 MDS-RS 患者疗效较好。研究显示,来那度胺在 MDS 非 5q- 患者中可以上调红细胞分化相关基因的表达;另外,来那度胺可以诱导富含 JAK2/EPO 受体复合体的脂质筏生成,从而促进 EPO 发挥作用^[15]。来那度胺同样可造成以中性粒细胞减少与血小板减少为主的血细胞减少,存在以上两种血细胞减少的其他 MDS 亚型患者对来那度胺的耐受程度或不及 MDS-RS 患者,也是 MDS-RS 患者对来那度胺反应较好的可能原因之一。

在本研究中,来那度胺对 MDS-RS 患者的中位持续有效时间为 10 个月,随访期末复发率为 40.0%,与既往针对 MDS 非 5q- 患者的临床试验结果^[7-9,16]相近。接受来那度胺治疗的患者持续有效时间较短,可能的原因为来那度胺存在骨髓抑制的不良反应,长期使用来那度胺,特别是维持较高剂量的治疗方案可能由于耐受性而影响疗效。

文献报道,来那度胺可造成以中性粒细胞减少与血小板减少为主的血细胞减少,是治疗中较严重的不良反应^[17]。本研究中也发现,血细胞减少是最

常见的不良反应,发生率为 33.3%,均为中性粒细胞减少。其中,3~4 级中性粒细胞减少比例为 25.0%。该结果与既往多数研究中报道的中性粒细胞减少发生率相近^[7-9,16]。

总之,本研究为首个中国的关于来那度胺单药对 MDS-RS 这一 MDS 亚型的疗效及不良反应的研究,发现来那度胺可能对 MDS-RS 的疗效好于其他 MDS 非 5q- 患者,且耐受性良好。由于本研究纳入的患者例数较少,随访时间较短,且为回顾性研究,以上发现仍需样本量更大的前瞻性研究加以证实。

参考文献

- [1] Malcovati L, Cazzola M. Recent advances in the understanding of myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174: 847-858.
- [2] 付蓉,陶景莲. 较低危骨髓增生异常综合征的治疗进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(11): 831-836.
- [3] 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.
- [4] Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts and RARS with thrombocytosis [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90: 549-559.
- [5] Tobiasson M, Dybedahl I, Holm MS, et al. Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial [J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4: e189.
- [6] List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1456-1465.
- [7] Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q [J]. *Blood*, 2008, 111: 86-93.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.

- logica, 2006, 91:78—83.
- [21] Ljungman P, Hakki MM. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24:319—337.
- [22] Zhang X, Gao L, Zhang X, et al. Research of foscarnet prophylaxis and therapy CMV infections in patients with stem cell transplantation[J]. Chin J Blood Transfus, 2016, 29:863—867.
- [23] Moretti S, Zikos P, Van Lint MT, et al. Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT): a randomised study [J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 22:175—180.
- [24] Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial[J]. Ann Intern Med, 1993, 118:179—184.
- [25] Burns LJ, Miller W, Kandaswamy C, et al. Randomized clinical trial of ganciclovir vs acyclovir for prevention of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 30:945—951.
- [26] Ippoliti C, Morgan A, Warkentin D, et al. Foscarnet for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic marrow transplant recipients unable to receive ganciclovir[J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 20:491—495.
- [27] Ariza-Heredia EJ, Neshler L, Chemaly RF, et al. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review[J]. Cancer Lett, 2014, 342:1—8.
- [28] Emery V, Zuckerman M, Jackson G, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2013, 162:25—39.
- [29] Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system[J]. J Clin Virol, 2009, 46:22—26.

(收稿日期:2020-02-25)

(上接第 617 页)

- [11] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2012, 120:2454—2465.
- [12] 高露, 王晓燕, 鲍立, 等. 阿扎胞苷治疗 15 例中高危骨髓增生异常综合征的疗效观察[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(11):854—858.
- [13] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia [J]. Blood, 2006, 108:419—425.
- [14] Zeidan AM, Al Ali NH, Padron E, et al. Lenalidomide Treatment for Lower Risk Nondeletion 5q Myelodysplastic Syndromes Patients Yields Higher Response Rates When Used Before Azacitidine [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15:705—710.
- [15] Talati C, Sallman D, List A. Lenalidomide; Myelodysplastic syndromes with del(5q) and beyond [J]. Semin Hematol, 2017, 54:159—166.
- [16] 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.
- [17] Germing U, Schroeder T, Kaivers J, et al. Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome [J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12:893—908.

(收稿日期:2020-07-16)