

专家论坛

骨髓增生异常综合征治疗现状*

赵文舒 戴敏*

南方医科大学南方医院血液内科, 广东广州 510515

摘要 骨髓增生异常综合征(MDS)的异质性决定了治疗的复杂性和个体化。目前,异基因造血干细胞移植仍然是唯一能够根治 MDS 的选择,但部分患者因各种原因无法接受移植治疗,主要根据国际预后评分系统(IPSS-R)评分指导 MDS 患者的治疗,其预后风险不同,治疗策略不同。本文主要概述了目前 MDS 的治疗方法。

关键词 骨髓增生异常综合征; 治疗; 研究现状

中图分类号 R551.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220201

Current therapy of the patients with myelodysplastic syndrome ZHAO Wen-shu, DAI Min*. Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangdong Guangzhou 510515, China

Corresponding author: DAI Min, E-mail: berrydai2003@aliyun.com

Abstract The heterogeneous nature of myelodysplastic syndrome(MDS) demands a complex and personalized variety of therapeutic approaches. As yet, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains the only potentially curative option. However, it is not accessible to a number of patients for various reasons. For the majority of patients with MDS, treatment strategies are risk adapted mainly based on the revised version of the International Prognostic Scoring System(IPSS-R). This review provides an overview of the current therapeutic landscape in MDS.

Key words Myelodysplastic syndrome; Treatment; Research status

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性克隆性疾病,其特点为髓系细胞发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少,高风险向急性髓系白血病转化。MDS 发病率随年龄增长而增加,<40 岁、70~79 岁、>80 岁的个体每年的发病率分别为0.1/10 万、26.9/10 万、55.4/10 万^[1]。MDS 精准治疗因高峰发病人群呈老龄化特点让临床医生非常棘手,70 岁以上患者非血液学合并症较多,相对无法耐受强化治疗,在疾病进展为急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)后,与初发 AML 患者相比,这些患者对标准化疗的反应率低。因此,对 MDS 患者制定合适的个体化治疗方案,对延缓疾病进展、提高生活质量、延长生存时间均有极为重要的意义。

MDS 的异质性决定了治疗的复杂性和个体化,目前应用最广泛的标准化 MDS 风险评估模型——修订的国际预后评分系统(Revised International Prognostic Scoring System, IPSS-R)可以精确、个性化地指导 MDS 患者的治疗^[2, 3]。根据 IPSS-R 评分,

MDS 分为 2 个主要风险组:①较低危组 MDS 患者,包括极低危、低危以及 IPSS-R 评分≤3.5 分的中危 MDS 患者;②较高危组 MDS 患者,包括 IPSS-R 评分>3.5 分的中危 MDS 患者以及高危、极高危 MDS 患者^[4]。本文主要基于 IPSS-R 模型评估疾病的风险,详细探讨当前 MDS 的治疗方法。

较低危 MDS 患者

较低危 MDS 患者的首要治疗目标是改善血细胞减少,预防出血、感染等并发症,减轻输血负担,提高患者生活质量。

对于暂无治疗指征的患者加强定期随访

临床表现轻微、血细胞无明显减低、原始细胞不多、无不良遗传学/分子生物学特征的较低危 MDS 患者通常不需要治疗,但需要动态监测,建议每 6 个月~1 年复查骨髓,尤其对于初诊时检测到不良预后基因突变的患者,应密切注意血细胞有无明显降低、骨髓原始细胞有无明显增多、细胞遗传学及分子学有无演变迹象等。如有上述情况,应及时启动治疗。

*基金项目:国家自然科学基金(No:81500149)

*通信作者:戴敏, E-mail: berrydai2003@aliyun.com, 广东省广州市白云区广州大道北 1838 号

支持治疗

1. 成分输血。一般在 $Hb < 60 \text{ g/L}$ 或伴有明显贫血症状时给予红细胞输注; $PLT < 10 \times 10^9/L$ 或有活动性出血时, 输注血小板制剂。

2. 红系造血刺激剂 (erythropoiesis-stimulating agents, ESAs) 和造血生长因子。贫血相关症状是 MDS 患者最常见的症状, 大多数患者需要定期输注红细胞。ESAs [如促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)、达泊汀 (darbepoetin, DAR)] 单药治疗是难治性贫血患者的一线治疗。内源性 EPO 水平 $< 500 \text{ IU/mL}$ 以及红细胞输注负荷较轻 (8 周内输红细胞 $< 4 \text{ U}$) 的 MDS 患者对 ESA 治疗反应率更高^[5, 6]。此外, MDS 患者对 ESA 的反应还与 IPSS-R 评分、骨髓细胞的免疫表型有关^[7, 8]。大多数 MDS 患者对 ESAs 的反应发生在治疗后 3 个月内, 中位持续时间约为 15 ~ 18 个月^[9]。粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)/粒细胞巨噬细胞刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 推荐用于中性粒细胞缺乏且伴有反复或持续性感染的非原始细胞增多型 MDS 患者。

3. 去铁治疗。红细胞输注依赖 (4 周内输注红细胞 $\geq 2 \text{ U}$) 的 MDS 患者容易发生铁过载 (铁蛋白 $\geq 1000 \mu\text{g/L}$ 且转铁蛋白饱和度 $> 50\%$), 铁沉积于组织器官中, 会造成全身器官组织受损。对于血液系统来说, 铁过载可损伤骨髓造血细胞及骨髓微环境, 进而影响骨髓造血功能^[10]。国内外指南建议采用铁螯合剂来治疗低危 MDS 患者的铁过载, 临床上最常用的药物是地拉罗司 (deferisirox)^[11]。对于计划进行造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 的患者, 强烈推荐移植前规范化去铁治疗。

免疫调节剂

对于伴有 $\text{del}(5q) \pm 1$ 种其他核型异常 (除 $-7/-7q$ - 外) 的较低危组患者, 如存在输血依赖性贫血, 可应用来那度胺 (lenalidomide) 治疗。70% 左右单纯 $5q-$ 患者接受来那度胺治疗后红系造血改善, 能够减轻或脱离输血依赖^[12, 13]。对于不伴有 $\text{del}(5q)$ 但存在输血依赖性贫血且对细胞因子治疗效果不佳或不适合采用细胞因子治疗的较低危组 MDS 患者, 也可选择来那度胺治疗, 一项 3 期临床试验表明 26.9% 的患者可以脱离红细胞输血依赖 ≥ 8 周^[14], 另一项随机临床试验表明, 来那度胺和 ESA 联合使

用能够显著提高红系反应率^[15]。伴有 $\text{del}(5q)$ 的 MDS 患者, 如出现下列情况不建议应用来那度胺: ①骨髓原始细胞比例 $> 5\%$; ②复杂染色体核型; ③TP53 基因突变; ④IPSS-R 较高危组。此外, 来那度胺治疗失败的患者, 即使无疾病进展, 也应考虑行 HSCT 或临床试验, 不适合移植或入组临床试验的患者可考虑去甲基化药物治疗。

免疫抑制治疗

有临床试验研究结果显示应用抗胸腺细胞球蛋白 (ATG, 马或兔), 加或不加环孢素的免疫抑制疗法, 三系反应率在 16% ~ 67%^[16]。上述免疫抑制剂可考虑用于具备以下条件的患者: 预后分组为较低危, 骨髓原始细胞比例 $< 5\%$ 或骨髓增生低下、正常核型或单纯 $+8$ 、HLA-DR15 阳性或存在 PNH 克隆。

去甲基化药物

DNA 甲基化异常在 MDS 的发生发展中起着重要作用。DNA 甲基化是可逆的, 去甲基化药物 (hypomethylating agents, HMAs) 是 DNA 甲基转移酶抑制剂, 可阻止 DNA 的甲基化进程, 使抑癌基因重新表达, 从而恢复其正常功能。较低危组 MDS 患者如出现红细胞输注依赖、严重粒细胞减少和/或血小板减少且不适合移植或入组临床试验, 可考虑应用去甲基化药物治疗, 以改善血细胞减少。标准或减低剂量的 HMAs 在较低危组 MDS 患者中也有治疗作用, 但其作用有限^[17, 18]。在法国的一项研究中, 仅 16.3% 患者脱离红细胞输注依赖, 并且无法通过加用 ESA 改善贫血^[18]。阿扎胞苷 (acacitidine, AZA) 的口服制剂提供了一种更方便的给药方式 (300 mg/d, d1 ~ 21, 28 d 为一疗程, 共 6 疗程)。然而, 该药针对红细胞输注依赖和血小板减少的 IPSS 中危-1 MDS 患者的 3 期临床研究因实验组治疗前中性粒细胞减少患者感染相关死亡较高而提前终止^[19, 20]。

异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 目前仍然是根治 MDS 的唯一选择。理论上讲, 疾病早期移植比进展期移植效果更好, 但移植相关死亡率较高, 对于病情较轻的患者, 不推荐早期移植治疗, 应注意动态监测, 反复评估最恰当的移植时机。如果较低危组患者一线治疗无效、不能加入临床试验, 具有较差的临床特征如输血依赖、严重血小板减少, 危及生命的感染或不良遗传学、基因突变, 可考虑在疾病进展前进行 allo-HSCT。

新药治疗

红细胞成熟剂 (erythropoiesis-maturing agents, EMAs)。主要包括 luspatercept 和 sotatercept, 它们均是特异激活素受体融合蛋白, 充当配体陷阱以促进中和晚期红细胞生成的负调节因子^[21]。前期研究结果显示, luspatercept 治疗组 (入组 153 人, 剂量为 1.0 ~ 1.75 mg/kg, 皮下注射, 3 周为 1 疗程) 有 38% 的患者能够达到 8 周或 8 周以上脱离输血, 而安慰剂组患者仅为 13%^[22]。EMAs 可适用于以下 MDS 患者: ESA 治疗失败, 8 周内输注 $\geq 2\text{U}$ 红细胞、骨髓形态存在环形铁粒幼细胞 (RS) 或 SF3B1 突变的极低危、低危、中危的成人患者。Sotatercept 较 luspatercept 与激活素 A 的亲合力更高。然而, 两者临床疗效相当。

低氧诱导因子或端粒酶调节剂。Roxadustat (罗沙司他) 是一种口服低氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 脯氨酰羟化酶抑制剂, 目前正在用于治疗 MDS 贫血的临床研究。Roxadustat 通过增加内源性 EPO 水平促进红细胞生成, 也通过调节红细胞生成素受体以及促进增加铁吸收和循环的蛋白表达改善铁调节。目前, Roxadustat 进行的 3 期随机、双盲、安慰剂对照研究 (NCT03263091) 用于治疗较低危 MDS 患者初现疗效^[23]。Imetelstat 是端粒酶抑制剂。因为 MDS 患者细胞的端粒显著短于健康对

照者, 端粒酶活性高与疾病风险相关^[24]。一项 imetelstat 治疗红细胞输注依赖和 ESA 复发或难治低危 MDS 患者的结果显示, 37% 的患者能够达到 8 周或更长时间无需输血^[25]。较低危组 MDS 的治疗路径, 见图 1。

较高危 MDS 患者

较高危组 MDS 的治疗目标是治愈该疾病, 因此 allo-HSCT 是首选治疗手段。

异基因造血干细胞移植

allo-HSCT 是目前唯一能根治 MDS 的方法。对于较高危患者如果体能状态良好, 有合适供者, 首选 allo-HSCT, 目前移植年龄上限为 75 岁, 但需体能状况良好, 无严重并发症。研究表明, 年龄 < 65 岁与 > 65 岁 MDS 患者移植预后无统计学差异^[26]。

移植前是否需要化疗一直存在争议, 回顾性研究表明移植前治疗与否其预后相当^[27, 28], 本中心的回顾性研究表明直接移植效果优于化疗桥接移植, 因为移植前治疗毒副作用导致约 30% 以上的患者失去移植机会, 并未改善患者生存, 且与直接移植相比, 移植前治疗可能增加复发率^[29]。但回顾性研究有其局限性, 因此需要前瞻性研究来证明移植前是否需要化疗。目前可以明确的是, 暂未找到合适供者的患者可应用 HMA 桥接治疗, 其中 AZA 被列为

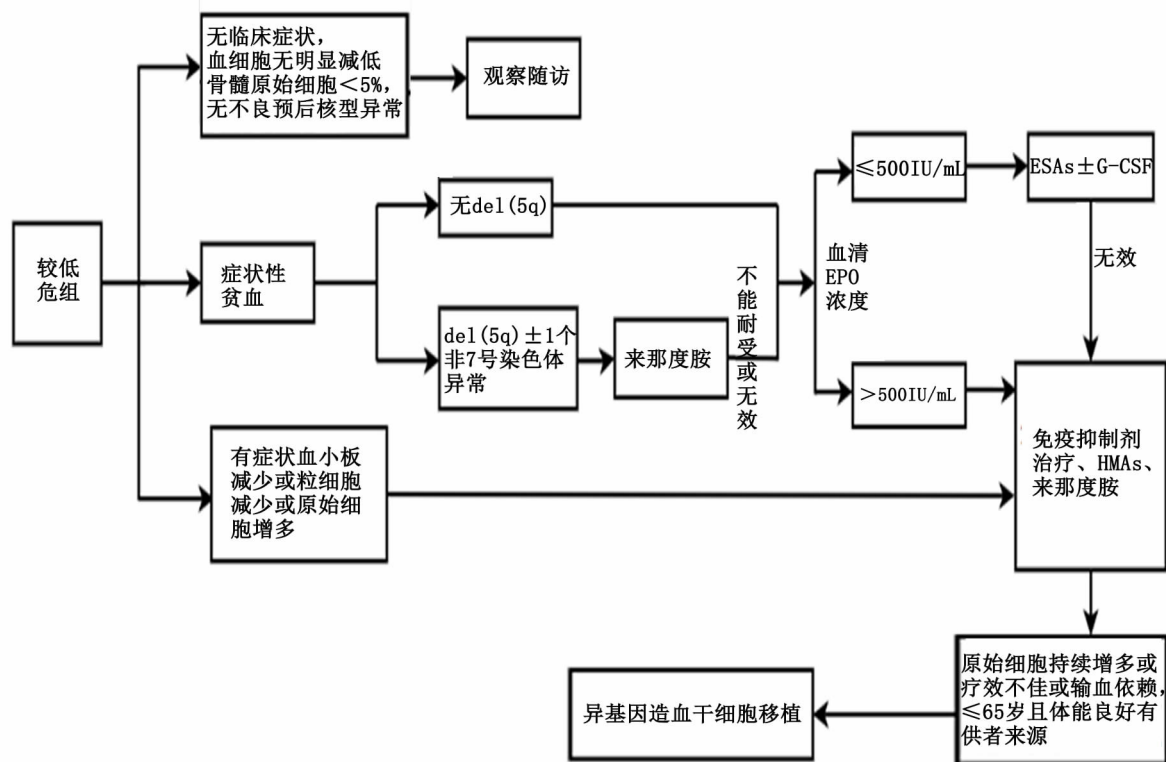


图1 较低危组 MDS 的治疗路径

首选,地西他滨(decitabine,DAC)及口服 DAC/cedazuridine 的组合被列为其他推荐方案^[1]。由于 HMA 的疗效有限,小部分患者在等待供者过程中出现疾病进展或感染并发症而失去后续移植机会。

去甲基化药物

对于不适合移植和参加新药临床试验的较高危 MDS 患者,HMA(AZA 和 DAC)是唯一被批准的治疗方法。虽然回顾性研究表明 AZA 和 DAC 有类似的反应率^[30],但没有前瞻性研究头对头比较两者的效果。在美国两种药物都获批 MDS 治疗适应证,而在欧洲只有 AZA 被批准用于高危 MDS。注册临床试验表明,与包括强化治疗在内的标准治疗相比,AZA 治疗能显著延长总生存(overall survival,OS)^[31]。但 HMA 总体缓解率有限,大多数患者缓解持续时间较短,一般持续完全缓解(complete remission,CR)时间不超过 2 年。因此,HMA 未能从根本上改善患者的预后。

新药治疗

1. 二代 HMAs:二代 HMAs 研究目的主要是提高 HMA 在较高危 MDS 患者中的应答率,包括瓜-地西他滨(guadecitabine)和 DAC/cedazuridine。Guadecitabine 耐胞苷脱氨酶降解,比其活性代谢物 DAC 具有更长的半衰期和暴露时间,该药物正在进行 3 期临床试验,主要用于 HMA 治疗失败的老年 MDS 患者^[32]。DAC/cedazuridine 是 DAC 和西达尿苷以固定剂量组合的口服药物,已于 2020 年 7 月在美国和加拿大首次获批用于治疗 MDS 和慢性粒-单核细胞白血病(chronic granulomonocytic leukemia,CMML)^[33]。

2. HMAs 与其他药物组合:随机研究比较了 AZA 与来那度胺、AZA 与伏立诺他(vorinostat)等联合使用与单用 AZA 的疗效差异,结果并未显示出统计学差异^[34]。Pracinostat 是组蛋白去乙酰化酶抑制剂,在 MDS 患者中显示有活性,在体外与 AZA 有协同作用,然而,AZA 与 Pracinostat 联合治疗的 2 期随机双盲试验显示并未改善高危 MDS 患者的预后^[35]。

Pevonedistat 是一种 NEDD8 激活酶抑制剂,在体外与 AZA 有协同作用。一项随机对照的 3 期研究比较了 AZA + pevonedistat 和 AZA 单药在较高危 MDS、CMML 和低增生 AML 的疗效区别。结果表明,在较高危 MDS 患者中,AZA + pevonedistat 和 AZA 单药相比,OS 无明显统计学差异,但联合用药组无病生存期(event-free survival,EFS)较长,总缓解率

(overall response rate,ORR)及 CR 率更高^[36]。

IDH 即异柠檬酸脱氢酶,包括 IDH1、IDH2、IDH3,在三羧酸循环中扮演重要角色,与组蛋白修饰、DNA 甲基化等密切相关。IDH1 或 IDH2 基因突变发生在大约 4%~12% 的 MDS 患者中。与 AZA 单药治疗 AML 相比,其效果较好,目前有临床试验研究 IDH1 或 IDH2 抑制剂与 HMAs 治疗 MDS 的疗效和安全性(NCT03383575, NCT02719574),研究靶向药物 IDH1/2 抑制剂对 MDS 患者的疗效(NCT03503409、NCT03471260 和 NCT03744390)。

维奈托克(venetoclax)是一种选择性 BCL-2 抑制剂,其与 AZA 联合已被 FDA 批准用于治疗老年 AML^[37],目前正进行该组合在一线治疗无效、HMA 难治或耐药的 MDS 患者中的疗效和安全性研究,初步结果表明 ORR、中位 OS、中位无进展生存(progression-free survival,PFS)、中位缓解持续时间分别为 77%、未达到、17.5 个月和 14.8 个月,最常见的 3 级以上不良事件为中性粒细胞减少症(51%)、中性粒细胞缺乏伴发热(46%)和血小板减少(30%)^[38~40]。

3. 靶向 TP53 的药物:TP53 突变的 MDS 患者即使在 HSCT 后仍预后不良。APR-246 调节突变 TP53 的转录活性,其与 HMA 联合应用的临床研究初步结果尚可^[41]。另一种是在非突变患者中,激活 TP53 介导的作用,抑制过表达的 TP53 抑制蛋白,如通过 ALRN-6924 抑制 MDMX、MDM2 蛋白等(CT02909972)。

4. 免疫疗法:目前免疫疗法大致可以归类于抗体的治疗、免疫检查点抑制剂、疫苗治疗以及过继性细胞治疗,但 MDS 的临床试验数据有限,CD47 单克隆抗体、Tim-3 的疗效待大样本的临床试验证实。生理环境中 PD1/PDL1 结合后可降低 T 细胞的活化。一项研究表明 24% 的 MDS 患者 PD1 表达增加 ≥ 2 倍^[42]。目前,PD1 抑制剂在 MDS 患者中的应用仍在探索中^[43]。

总体而言,MDS 相关治疗方面研究成果显著,但目前 HSCT 仍是 MDS 患者唯一治愈的选择,亟需新的治疗方法满足临床需求。相信随着对 MDS 发病机制的不断深入了解,新的治疗方法将不断涌现,临床医生能更精确、个体化地指导 MDS 患者的治疗。

参考文献

- 1 Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. NCCN guidelines? insights: myelodysplastic syndromes, version 3. 2022 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2): 106-117.

- 2 Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2012, 120(12):2454-2465.
- 3 Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(21):2671-2677.
- 4 Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS[J]. *Blood*, 2016, 128(7):902-910.
- 5 Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life[J]. *Br J Haematol*, 2003, 120(6):1037-1046.
- 6 Buckstein R, Balleari E, Wells R, et al. ITACA: A new validated international erythropoietic stimulating agent-response score that further refines the predictive power of previous scoring systems[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(10):1037-1046.
- 7 Santini V, Schemenau J, Levis A, et al. Can the revised IPSS predict response to erythropoietic-stimulating agents in patients with classical IPSS low or intermediate-1 MDS? [J]. *Blood*, 2013, 122(13):2286-2288.
- 8 Oelschlaegel U, Alexander Röhnert M, Mohr B, et al. Clonal architecture of del(5q) myelodysplastic syndromes: aberrant CD5 or CD7 expression within the myeloid progenitor compartment defines a subset with high clonal burden[J]. *Leukemia*, 2016, 30(2):517-520.
- 9 Park S, Hamel J-F, 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(14):1591-1597.
- 10 黄蕾, 付蓉. 铁过载影响骨髓造血特点及机制研究进展[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(8):4.
- 11 Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net[J]. *Blood*, 2013, 122(17):2943-2964.
- 12 Giagounidis AAN, Kulasekararaj A, Germing U, et al. Long-term transfusion independence in del(5q) MDS patients who discontinued lenalidomide[J]. *Leukemia*, 2012, 26(4):855-858.
- 13 Schuler E, Giagounidis A, Haase D, et al. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5)[J]. *Leukemia*, 2016, 30(7):1580-1582.
- 14 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(25):2988-2996.
- 15 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(4):897-905.
- 16 Parikh AR, Olnes MJ, Barrett AJ. Immunomodulatory treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab[J]. *Semin Hematol*, 2012, 49(4):304-311.
- 17 Tobiaasson 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.
- 18 Thépot S, Ben Abdelali R, Chevret S, et al. A randomized phase II trial of azacitidine +/- epoetin- β in lower-risk myelodysplastic syndromes resistant to erythropoietic stimulating agents[J]. *Haematologica*, 2016, 101(8):918-925.
- 19 Garcia-Manero G, Almeida A, Giagounidis A, et al. Design and rationale of the QUAZAR Lower-Risk MDS (AZA-MDS-003) trial: a randomized phase 3 study of CC-486 (oral azacitidine) plus best supportive care vs placebo plus best supportive care in patients with IPSS lower-risk myelodysplastic syndromes and poor prognosis due to red blood cell transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia[J]. *BMC Hematol*, 2016, 16:12.
- 20 Garcia-Manero G, Santini V, Almeida A, et al. Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of CC-486 (Oral Azacitidine) in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(13):1426-1436.
- 21 Mies A, Platzbecker U. Increasing the effectiveness of hematopoiesis in myelodysplastic syndromes: erythropoiesis-stimulating agents and transforming growth factor- β superfamily inhibitors[J]. *Semin Hematol*, 2017, 54(3):141-146.
- 22 Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(2):140-151.
- 23 Henry DH, Glaspy J, Harrup R, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome: Open-label, dose-selection, lead-in stage of a phase 3 study[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(2):174-184.
- 24 Park HS, Choi J, See CJ, et al. Dysregulation of telomere lengths and telomerase activity in myelodysplastic syndrome[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(3):195-203.
- 25 Steensma DP, Fenaux P, Van Eygen K, et al. Imetelstat achieves meaningful and durable transfusion independence in high transfusion-burden patients with lower-risk myelodysplastic syndromes in a phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(1):48-56.
- 26 Nakamura R, Saber W, Martens MJ, et al. Biologic assignment trial of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation based on donor availability in patients 50-75 years of age with advanced myelodysplastic syndrome[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(30):3328-3339.
- 27 Damaj G, Duhamel A, Robin M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodysplasies[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36):4533-4540.
- 28 Schroeder T, Wegener N, Lauseker M. 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.
- 29 Chen Y, Huang F, Xuan L, et al. Upfront transplantation may have better outcomes than pretransplant cytoreductive therapy for treating patients with MDS-EB-1 or MDS-EB-2[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(5):1109-1120.
- 30 Lee YG, Kim I, Yoon SS, et al. Comparative analysis between azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(3):339-347.
- 31 Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treat-

- ment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(3): 223-232.
- 32 Daher-Reyes GS, Merchan BM, Yee KWL. Guadecitabine (SGI-110): an investigational drug for the treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2019, 28(10): 835-849.
- 33 Dhillon S. Decitabine/Cedazuridine: First Approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(13): 1373-1378.
- 34 Sekeres MA, Othus M, List AF, et al. Randomized phase II study of azacitidine alone or in combination with lenalidomide or with vorinostat in higher-risk myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117 [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(24): 2745-2753.
- 35 Garcia-Manero G, Montalban-Bravo G, Berdeja JG, et al. Phase 2, randomized, double-blind study of pracinostat in combination with azacitidine in patients with untreated, higher-risk myelodysplastic syndromes [J]. *Cancer*, 2017, 123(6): 994-1002.
- 36 Sekeres MA, Watts J, Radinoff A, et al. Randomized phase 2 trial of pevonedistat plus azacitidine versus azacitidine for higher-risk MDS/CMML or low-blast AML [J]. *Leukemia*, 2021, 35(7): 2119-2124.
- 37 Pollyea DA, Pratz K, Letai A, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(2): 208-217.
- 38 Fong C, Wei A, Frattini M. Phase 1b study of venetoclax in combination with azacitidine in patients with treatment-naïve higher-risk myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 568.
- 39 Garcia J, Wei A, Borate U. Safety, efficacy, and patient-reported outcomes of venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome: a phase 1b study [J]. *Blood*, 2020, 136: 55-57.
- 40 Zeidan A, Pollyea D, Garcia J. A phase 1b study evaluating the safety and efficacy of venetoclax as monotherapy or in combination with azacitidine for the treatment of relapsed/refractory myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2019, 134(Suppl_1): 565.
- 41 Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G, et al. Eprexetapopt (APR-246) and Azacitidine in -Mutant Myelodysplastic Syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(14): 1584-1594.
- 42 Yang H, Bueso-Ramos C, DiNardo C, et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents [J]. *Leukemia*, 2014, 28(6): 1280-1288.
- 43 Liu Y, Bewersdorf JP, Stahl M, et al. Immunotherapy in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: The dawn of a new era? [J]. *Blood Rev*, 2019, 34: 67-83.

(2022-03-14 收稿)

欢迎订阅 2022 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准, 中华人民共和国教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 同济医院承办。1997 年被清华全文数据库收录, 2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录, 2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升势态, 表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结, 以及紧密结合临床的基础研究, 国内外重症监护 (ICU) 新进展等。设有: 专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起, 开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊, 大 16 开, 88 页。国际刊号: ISSN1007-1042, 国内统一刊号: CN42-1394/R。每册 12 元, 全年 6 期 72 元, 热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式: 全国各地邮局, 邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码: 430030 电话: 027-69378378

E-mail: nkjwzzzz@163.com 网址: <http://nkjwzzzz.chmed.net>