

骨髓增生异常综合征药物治疗进展

刘琪英¹, 李慧慧^{2*}

1. 南昌大学 医学研究生院, 南昌 330006; 2. 南昌大学第二附属医院 血液科, 南昌 330006

【摘要】 骨髓增生异常综合征(MDS)是一组具有不同临床病程的异质性肿瘤,其特征是髓系造血细胞发育异常,表现为无效造血和难治性血细胞减少。对于低风险患者,成分输血和祛铁治疗是支持治疗的首选。高风险患者应尽可能采用造血干细胞移植(HSCT)治疗。不适合移植患者,可使用去甲基化药物。随着医学的发展,MDS治疗方案有了新的进展,其中去甲基化药物的合适剂量和联合化疗方案也在进一步探索中。本文归纳了目前MDS治疗方案,总结该领域的治疗新进展。

【关键词】 药物治疗;骨髓增生异常综合征;去甲基化药物

【中图分类号】 R973;R551.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)08-0007-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.002

Progress in drug therapy of myelodysplastic syndrome

LIU Qi-ying¹, LI Hui-hui^{2*}

1. Graduate School of Medicine, Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

【Abstract】 Myelodysplastic syndrome (MDS) is a group of heterogeneous tumors with different clinical course, characterized by abnormal development of myeloid hematopoietic cells, and manifested as ineffective hematopoiesis and refractory cytopenia. For low-risk patients, component transfusions and iron removal are the mainstays of supportive care. High-risk patients should be treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) whenever possible. In patients who are not suitable for transplantation, demethylating agent can be used. With the development of medicine, new progress has been made in the treatment of MDS, among which the appropriate dose of demethylating agent and combined chemotherapy regimens are also being further explored. This article summarized the current treatment options for MDS and the progress in this field.

【Key words】 drug therapy; myelodysplastic syndrome; demethylating agent

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组造血干细胞疾病,具有向白血病转化的内在趋势^[1-2]。在欧盟MDS的发病率约为4/10万人,中位发病年龄为72岁。中位生存期从少于6个月至超过5年不等,治疗上宜采用个体化原则^[3]。由于MDS的临床病程多变,因此开发了包括国际预后评分系统(international prognostic scoring system, IPSS)、世界卫生组织分型预后积分系统(World Health Organization classification-based prognostic scoring system, WPSS)和国际预后积分系统修订版(re-

vised international prognostic scoring system, IPSS-R)等多种预后积分系统对患者进行准确的风险评估^[4]。IPSS-R是根据细化的细胞遗传学及骨髓原始细胞比例进行分层,具有更高的预后权重^[5]。近年来,随着对MDS分子发病机制进一步了解,研究发现了多个与表观遗传学调控、染色体修饰、信号传导和DNA修复途径相关的突变基因^[6-9]。这些遗传变异研究有利于完善目前的诊断和预后方法。造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)仍是唯一可长期生存的治疗选择^[10]。本文讨

*通信作者:李慧慧,本科,副主任医师、副教授,研究方向:再生障碍性贫血、白血病的诊治。E-mail:lihuihui198707@163.com

论当前和未来的治疗方案,尽可能改善MDS患者的预后。

1 低风险骨髓增生异常综合征的治疗

低风险MDS的特征是低骨髓原始细胞百分比、较轻细胞减少症以及相对较好的核型和分子学异常。根据IPSS-R预后分层,低于3.5分的患者属于低风险MDS。主要治疗包括成分输血及祛铁治疗、促造血、免疫抑制及免疫调节和去甲基化药物等。

1.1 成分输血及祛铁治疗

当造血功能不全导致外周血细胞大量减少时,需予血细胞输注。贫血是低风险MDS最常见的症状,在90%的病例中都存在。因此,改善贫血对整体健康和生活方式至关重要。此外,出血对于血小板数量减少和血小板质量下降的MDS患者是致命的。慢性铁超负荷和输血反应是长期输血依赖的主要并发症^[11]。当铁螯合的水平大于结合血清转铁蛋白的效果时,血液中的游离铁会增加,多余的铁会集聚在心脏、肝脏和骨髓等组织中,导致进行性器官损伤^[12]。因此,对于临床上需长期输血患者,监测器官功能显得尤为重要。铁螯合剂可以改善器官功能,尤其是肝功能,少数患者也可改善血细胞计数并减少输血需求^[13]。同时也有研究表明,铁螯合剂可为MDS患者提供生存益处,但仍缺乏前瞻性随机临床试验的数据^[14]。尽管在出现输血依赖之前开始应用祛铁治疗可能改善总体预后,但对于治疗干预的最佳时机方面仍缺乏可靠数据。

1.2 促造血治疗

造血生长因子治疗有助于改善MDS患者的输血依赖,减少出血风险。2018年Fenaux等^[15]发表了1项Ⅲ期临床试验的结果,评估促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)与安慰剂的对比,发现EPO明显减轻了红细胞输血依赖,且两组间血栓栓塞事件没有明显差异。Platzbecker等^[16]发表了一项非常类似的随机、安慰剂对照Ⅲ期临床试验,也证实了EPO显著减少了输血依赖并增加了红系反应率。该研究为欧盟批准EPO用于低风险MDS患者的治疗提供了基础。然而,一项对1696例使用EPO治疗的MDS患者数据分析结果显示,EPO对患者的生存并无改善^[17]。同时一项随

机Ⅲ期临床试验的数据表明,发现EPO单药治疗与EPO联合粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)治疗之间没有差异^[18]。尽管有必要注意心血管不良事件的可能性,但EPO仍是低风险MDS患者的一个重要治疗选择。

1.3 免疫抑制和免疫调节治疗

一项荟萃分析显示,免疫抑制治疗仅适用于少数MDS患者,特别是低风险MDS患者^[19]。抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulins, ATG)和环孢素A(cyclosporin A, CSA)联合使用对于减少输血依赖的反应更为持久。第1种用于MDS试验的免疫调节物是沙利度胺,其不仅能改善MDS患者的血液学状况,还能缓解缺失(5q)患者的细胞遗传学症状^[20]。然而,输血依赖的低风险MDS和染色体5q缺失患者现在可以使用来那度胺治疗,约2/3的患者实现了输血独立^[21]。与沙利度胺相比,来那度胺有较明显抑制造血的不良反应。免疫抑制治疗最佳治疗时间尚未确定,但即使在因非医疗原因停止治疗后,也有患者出现了长期缓解^[22]。研究认为,对EPO无反应的患者,应考虑用来那度胺治疗。特别强调的是,TP53突变者应用来那度胺治疗较少获得完全细胞遗传学缓解,并且因高风险向白血病转化,导致疾病进展^[23]。

1.4 去甲基化药物

去甲基化药物主要是包括阿扎胞苷(Azacitidine, AZA)和地西他滨(Dicetabine, DAC),尽管支持去甲基化药物用于低风险MDS的数据很少,但在美国被批准用于低风险MDS的患者。通常,这些药物用于全血细胞减少症患者。

1.5 其他药物

转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)抑制剂通过减轻TGF- β 对红细胞生成的抑制作用而诱导良好的红细胞反应^[24]。Luspatercept与修饰的激活素受体II B连接到人免疫球蛋白(G1, IgG1)的Fc片段,是一种重组融合蛋白。该化合物结合并因此中和了TGF- β 的配体,并支持晚期红细胞成熟^[25]。一项II期研究显示,TGF- β 抑制剂使得2/3低输血负担及约1/3高输血负担MDS患者的红细胞状况得到明显改善。

托拉利单抗(Tomaralimab)是一种阻断Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)的人源化抗体,目前正在

测试用于HMA失败后的MDS治疗。在MDS患者的CD₃₄⁺骨髓细胞中TLR信号过度活跃,部分原因是TLR过表达,这导致细胞核因子κB(nuclear factor of kappa B, NF-κB)和结构域蛋白3(jumonji domain-containing 3, JMJD3)的激活,并导致几种抑制造血分化细胞因子的释放。研究表明,以TLR2为中心的信号传导在MDS中失调,并且其靶向治疗可能具有潜在益处^[26]。

一项I期试验使用剪接体抑制剂H3B-8800治疗MDS和慢性粒-单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)患者,这些患者的剪接体基因中有一个突变,如SF3B1、USAF1、SRSF2或ZRSR2,研究表明,这些剪接体抑制剂具有治疗MDS剪接因子突变的潜力^[27]。

2 高风险骨髓增生异常综合征的治疗

在将去甲基化药物应用到高风险MDS治疗之前,已对急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)诱导化疗与HSCT治疗进行了广泛的研究。临床试验表明,与支持治疗、低剂量阿糖胞苷或强化化疗相比,去甲基化药物治疗能显著提高高风险MDS患者生存期。对于高风险MDS患者,去甲基化药物、去甲基化药物联合化疗或HSCT等高强度治疗可作为其首选治疗方式。治疗目的在于消灭恶性克隆细胞,延长患者生存期。

2.1 造血干细胞移植

通常对于准备骨髓移植而原始细胞增多的患者,可以考虑先使用化疗方案或去甲基化药物进行清髓处理,但应尽早进行骨髓移植。对于低风险患者,延迟移植具有较好的生存优势;而对于高风险患者,早期移植可获得较好生存优势^[28]。然而,当低风险患者出现显著血细胞减少、高危遗传学异常或疾病进展等情况时,应积极准备移植。高风险患者常伴有多种器质性病变,感染、移植物抗宿主病和疾病复发等风险较高,宜尽早进行移植。

2.2 化疗

高风险MDS患者由于年龄及基础疾病问题,化疗风险太大,不建议使用常规化疗。同时,由于费用、合适供者以及移植后复发的的问题,仅少数患者能接受移植。因此对于大部分高风险MDS患者则推荐去甲

基化药物或临床试验药物治疗^[29],也可以根据患者体能状况选择预激方案化疗^[30]。预激方案有望延长高风险MDS患者的生存期,但也需要更多前瞻性研究来明确效果。

2.3 去甲基化药物

去甲基化药物是当前研究的热点,目前临床上应用普遍^[31]。去甲基化药物也可用于桥接HSCT以及HSCT治疗失败的患者^[32]。在一项随机III期临床试验中,明确提出使用AZA治疗的患者生存期优于常规治疗方案^[33]。DAC和葡萄糖酸氯己定(chlorhexidine gluconate, CHG)方案和低剂量阿糖胞苷和高三尖杉酯碱加G-CSF方案对高风险MDS均有效,方案之间没有交叉耐药性^[34]。对于核型较差的患者,DAC可能是更好的选择。MDS表现出肿瘤抑制基因高甲基化,而DNA甲基化通过基因表达失活促进了癌症的发生和发展^[35]。AZA和DAC的作用机制为诱导去甲基化,这可能会诱导细胞分化、肿瘤抑制基因的再表达,并重新激活肿瘤抑制基因^[36]。去甲基化药物可显著提高肿瘤抑制基因反应率,降低白血病转化风险,提高生存率^[37]。同时,由于去甲基化药物在高低剂量时完全不同的效果,治疗的合适剂量仍在研究中。

2.3.1 阿扎胞苷 在美国,AZA被推荐为高风险MDS的一线治疗方法^[38]。AZA合成于1963年,最早用于AML的治疗,后来的研究中表明,高风险MDS采用AZA治疗能够达到60%的总反应率,明显高于对照组的5%总反应率^[39]。在一项随机、多中心试验中,比较了试验组皮下注射AZA与对照组单独支持治疗的疗效,结果显示试验组的总反应率显著高于对照组^[40]。2009年Fenaux等^[33]的研究发现,相比于对照组(支持治疗),AZA能显著延长高风险MDS患者的生存期。Aburtomedina等^[41]研究报道,经AZA方案治疗MDS及CMML具有良好疗效。因此,美国国立综合癌症网络指南将AZA作为高风险MDS治疗的首选药物。AZA可减少输血需求、延迟向AML的转化时间,明显改善患者生存质量。

2.3.2 地西他滨 DAC于2009年我国开始上市应用。Kantarjian等^[42]的一项研究显示,DAC方案总反应率30%,完全缓解率9%。Steensma等^[43]开展的一项用DAC治疗的多中心研究共99例入组,剂量为20 mg/m²静脉滴注,连续5 d,总反应率为32%。多项研

究表明,DAC治疗MDS可行且有效,为亚洲MDS患者的治疗提供了更为重要的指导意义。但是需指出的是,DAC治疗的总有效率和缓解率差强人意,复发、耐药问题仍是高风险MDS治疗中不可避免的难关。

2.4 其他药物

Guadecitabine (SGI-110)作为新一代去甲基化药物,可通过延长肿瘤细胞接触DAC的时间,明显降低体内甲基化水平,目前仍在临床试验中。

多激酶抑制剂Rigosertib(ON-01910)被认为是去甲基化药物治疗失败的晚期MDS一种有效治疗方法。Rigosertib可与RAF、PI3K和RalGDS等多种激酶的Rasbinding域结合,从而抑制PI3K和PLK控制的细胞信号通路。去甲基化药物治疗失败的患者可能受益于Rigosertib。

BCL-2抑制剂维奈克拉(Venetoclax, VEN)目前已用于MDS患者。VEN在不存在ASXL1、RUNX1、TP53或EZH2等不良突变的高风险MDS患者中可有效诱导细胞凋亡^[44]。早期的体外研究表明,VEN与治疗MDS常用药物,特别是去甲基化药物具有协同作用^[45]。一项Ib期研究发现,在不符合强化化疗条件的老年患者中,VEN联合去甲基化药物效果良好^[46]。

综上所述,MDS临床诊治和预后异质性仍是需要深入探究的问题。目前治疗选择有限,未来MDS的治疗趋势在于多种药物联合,包括TGFβ配体捕获剂和Imetelstat联合应用、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylases inhibitors, HDACIs)及利妥昔单抗(CD33单抗)等联合治疗^[47]。新药的开发包括口服和长效去甲基化药物、FLT3抑制剂,新的靶向药物如多种激酶抑制剂、异柠檬酸脱氢酶1/2抑制剂和强化化疗的新选择也已经进入研究,这些治疗都将给患者带来希望。去甲基化药物作为联合疗法的一部分,仍是MDS一线治疗的首选。总而言之,MDS的治疗仍有较大的研究空间,前景值得期待。

【参考文献】

[1] 赵文舒,戴敏.骨髓增生异常综合征治疗现状[J].内科急危重症杂志,2022,28(2):89-94.
[2] Hasserjian RP. Myelodysplastic syndrome updated [J]. Pathobiology, 2019, 86(1): 7-13.
[3] Platzbecker U. Treatment of MDS [J]. Blood, 2019, 133(10): 1096-1107.
[4] Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodys-

plastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management [J]. Am J Hematol, 2020, 95(11): 1399-1420.
[5] Bazinet A, Bravo GM. New approaches to myelodysplastic syndrome treatment [J]. Curr Treat Options Oncol, 2022, 23(5): 668-687.
[6] Patnaik MM, Hanson CA, Hodnefield JM, et al. Differential prognostic effect of IDH1 versus IDH2 mutations in myelodysplastic syndromes: a Mayo Clinic Study of 277 patients [J]. Leukemia, 2012, 26(1): 101-105.
[7] Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al. Spliceosome mutations involving SRSF2, SF3B1, and U2AF35 in chronic myelomonocytic leukemia: prevalence, clinical correlates, and prognostic relevance [J]. Am J Hematol, 2013, 88(3): 201-206.
[8] Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia [J]. Nature, 2011, 478(7367): 64-69.
[9] 张小寒,尼罗帕尔·吐尔逊,秦玉婷,等.骨髓增生异常综合征患者基因突变与预后的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(4):325-329.
[10] Cazzola M. Myelodysplastic syndromes [J]. N Engl J Med, 2020, 383(14): 1358-1374.
[11] 王婧瑶,徐绍涵,徐俊卿,等.骨髓增生异常综合征预后的研究进展[J].安徽医药,2021,25(7):1277-1281.
[12] Yang S, Zhang MC, Leong R, et al. Iron chelation therapy in patients with low-to intermediate-risk myelodysplastic syndrome: a systematic review and Meta-analysis [J]. Br J Haematol, 2022, 197(1): e9-e11.
[13] 肖超,常春康.骨髓增生异常综合征的铁过载诊断和铁螯合治疗[J].诊断学理论与实践,2016,15(6):561-566.
[14] Temraz S, Santini V, Musallam K, et al. Iron overload and chelation therapy in myelodysplastic syndromes [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2014, 91(1): 64-73.
[15] Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-α in anemic patients with low-risk MDS [J]. Leukemia, 2018, 32(12): 2648-2658.
[16] 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(9): 1944-1950.
[17] Garelius HK, Johnston WT, Smith AG, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome [J]. J Intern Med, 2017, 281(3): 284-299.
[18] Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996) [J]. Blood, 2009, 114(12): 2393-2400.
[19] Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort [J]. Blood Adv, 2018, 2(14): 1765-1772.
[20] Strupp C, Hildebrandt B, Germing U, et al. Cytogenetic response to thalidomide treatment in three patients with myelodysplastic syndrome [J]. Leukemia, 2003, 17(6): 1200-1202.

- [21] Trivedi G, Inoue D, Zhang L. Targeting low-risk myelodysplastic syndrome with novel therapeutic strategies [J]. Trends Mol Med, 2021, 27(10): 990-999.
- [22] Giagounidis AA, Kulasekararaj A, Germing U, et al. Long-term transfusion independence in del(5q) MDS patients who discontinue lenalidomide[J]. Leukemia, 2012, 26(4): 855-858.
- [23] Mossner M, Jann JC, Nowak D, et al. Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS) [J]. Leukemia, 2016, 30(9): 1956-1959.
- [24] Zhou L, McMahon C, Bhagat T, et al. Reduced SMAD7 leads to overactivation of TGF-beta signaling in MDS that can be reversed by a specific inhibitor of TGF-beta receptor I kinase [J]. Cancer Res, 2011, 71(3): 955-963.
- [25] Platzbecker U, Germing U, Götze 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(10): 1338-1347.
- [26] Wei Y, Dimicoli S, Bueso-Ramos C, et al. Toll-like receptor alterations in myelodysplastic syndrome [J]. Leukemia, 2013, 27(9): 1832-1840.
- [27] Steensma DP, Wermke M, Klimek VM, et al. Phase I first-in-human dose escalation study of the oral SF3B1 modulator H3B-8800 in myeloid neoplasms[J]. Leukemia, 2021, 35(12): 3542-3550.
- [28] Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome[J]. Blood, 2004, 104(2): 579-585.
- [29] Brierley CK, Steensma DP. Allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes: does pretransplant clonal burden matter?[J]. Curr Opin Hematol, 2016, 23(2): 167-174.
- [30] Xie M, Jiang Q, Li L, et al. HAG (homoharringtonine, cytarabine, g-csf) regimen for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a Meta-analysis with 2, 314 participants [J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164238.
- [31] Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome [J]. Br J Haematol, 2020, 189(6): 1016-1027.
- [32] Bewersdorf JP, Carraway H, Prebet T. Emerging treatment options for patients with high-risk myelodysplastic syndrome [J]. Ther Adv Hematol, 2020, 11: 2040620720955006.
- [33] 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(3): 223-232.
- [34] Wu L, Li X, Chang C, et al. Efficacy and toxicity of decitabine versus CHG regimen (low-dose cytarabine, homoharringtonine and granulocyte colony-stimulating factor) in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: a retrospective study [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(6): 1367-1374.
- [35] 杨彩凤, 马天泽. 骨髓增生异常综合征去甲基化耐药治疗进展 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(8): 183-188.
- [36] 何旭, 杨昆, 胡银山, 等. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征 (MDS) 的疗效及其影响因素分析 [J]. 吉林医学, 2019, 40(10): 2258-2260.
- [37] Šimoničová K, Janotka L, Kavcová H, et al. Different mechanisms of drug resistance to hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia [J]. Drug Resist Updat, 2022, 61: 100805.
- [38] 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(1): 60-87.
- [39] Lewis RS. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(10): 2429-2440.
- [40] Keating GM. Azacitidine: a review of its use in the management of myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukaemia [J]. Drugs, 2012, 72(8): 1111-1136.
- [41] Aburtomedina A, Ball AS. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia [J]. HTA, 2010, 14(Suppl): S69-S74.
- [42] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study [J]. Cancer, 2006, 106(8): 1794-1803.
- [43] 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(23): 3842-3848.
- [44] Reidel V, Kauschinger J, Hauch RT, et al. Selective inhibition of BCL-2 is a promising target in patients with high-risk myelodysplastic syndromes and adverse mutational profile [J]. Oncotarget, 2018, 9(25): 17270-17281.
- [45] Bogenberger JM, Delman D, Hansen N, et al. Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT-199 and ABT-737 combined with 5-azacytidine in myeloid malignancies [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(1): 226-229.
- [46] DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(2): 216-228.
- [47] 李世俊, 齐军元. 高危骨髓增生异常综合征的治疗 [J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(12): 996-1002.

收稿日期: 2022-04-13

本文编辑: 郭美晨