

骨髓增生异常综合征治疗药物的研究进展

王庚, 田执梁*

哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150086

摘要: 骨髓增生异常综合征是一组影响骨髓造血干细胞、祖细胞的克隆性疾病。近年来, 随着对骨髓增生异常综合征发病机制的深入研究产生了许多新型药物。目前对骨髓增生异常综合征治疗的药物包括缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂、端粒酶抑制剂、剪切体抑制剂、异柠檬酸脱氢酶抑制剂、新型去甲基化剂、免疫检测点抑制剂、针对 TP53 突变药物、酪氨酸激酶抑制剂、抗 CD47 的单克隆抗体。对这些药物的作用机制、临床使用情况进行了总结, 为患者治疗药物的选择提供参考。

关键词: 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂; 端粒酶抑制剂; 剪切体抑制剂; 骨髓增生异常综合征

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)02-0433-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.02.038

Research progress on drugs for treatment of myelodysplastic syndromes

WANG Geng, TIAN Zhi-liang

The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Abstract: Myelodysplastic syndromes are a group of clonal diseases that affect bone marrow hematopoietic stem cells and progenitor cells. In recent years, with the in-depth research on the pathogenesis of myelodysplastic syndrome, many new drugs have been produced. At present, drugs for treatment of myelodysplastic syndromes include hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, telomerase inhibitors, spliceosome inhibitors, isocitrate dehydrogenase inhibitors, new demethylation drugs, immune checkpoint inhibitors, targeting TP53 mutant drugs, tyrosine kinase inhibitors, and anti-CD47 monoclonal antibodies. This article summarizes the mechanism of action and clinical use of these drugs, in order to provide a reference for the selection of therapeutic drugs for patients.

Key words: hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor; telomerase inhibitor; spliceosome inhibitor; myelodysplastic syndromes

骨髓增生异常综合征是一组影响骨髓造血干细胞、祖细胞的克隆性疾病, 其特征是正常造血功能缺陷导致血细胞减少, 有转化为急性髓细胞性白血病的风险。目前, 去甲基化药物阿扎胞苷和地西他滨以及造血干细胞移植是骨髓增生异常综合征患者治疗的主要方式。近年来, 随着对骨髓增生异常综合征发病机制方面的最新研究产生了许多新型药物。目前对骨髓增生异常综合征患者的治疗药物包括缺氧诱导因子(HIF)脯氨酰羟化酶抑制剂、端粒酶抑制剂、剪切体抑制剂、异柠檬酸脱氢酶(IDH)抑制剂、新型去甲基化剂、免疫检测点抑制剂、针对 TP53 突变药物、酪氨酸激酶抑制剂、抗 CD47 的单克隆抗体, 本文对这些药物的作用机制、

临床使用情况进行了总结, 为患者新的靶向治疗和免疫治疗药物的选择提供参考。

1 HIF 脯氨酰羟化酶抑制剂

HIF 是一种异二聚体转录因子^[1], 通过上调几个对红细胞生成至关重要的基因(包括促红细胞生成素、促红细胞生成素受体和参与铁代谢的蛋白质)来调节细胞对低氧条件的反应^[2]。HIF 转录因子由 2 个亚单位组成, 1 个氧敏感的 α 亚单位和 1 个组成性表达的 β 亚单位^[1]。 α 亚基在分子氧存在的情况下降解, 而在缺氧条件下, 它易位到细胞核, 并与 HIF- β 形成异二聚体, 从而激活 HIF-1、HIF-2 基因转录^[1]。在常氧条件下, HIF 可通过 HIF 脯氨酰羟化酶对 HIF- α 亚单位上的脯氨酰残基进行羟基

收稿日期: 2021-10-11

作者简介: 王庚, 女, 硕士研究生, 研究方向为儿科学。E-mail: 674225153@qq.com

*通信作者: 田执梁, 男, 主任医师, 从事儿内科学、医疗工作。E-mail: tianzhiliang999@163.com

化降解^[2]。因此,通过抑制 HIF 脯氨酰羟化酶来防止 HIF 降解,从而成为促进红细胞生成的一个受关注的靶点。

罗沙司他是一种口服 HIF 脯氨酰羟化酶抑制剂,已在 400 多名慢性肾病患者中进行研究,并在中国被批准用于治疗慢性肾病患者的贫血^[3]。罗沙司他也正在骨髓增生异常综合征患者中进行研究。目前正在进行一项随机双盲安慰剂对照 III 临床研究(NCT03263091)^[4],研究罗沙司他对低输血负荷的非 del(5q)骨髓增生异常综合征患者的疗效,纳入患者要求:每 8 周需输 1~4 个红细胞单位;患者促红细胞生成素水平<400 mIU/mL,并且在 8 周内未接受红细胞生成刺激剂。在招募的 24 名患者中,38%的患者在至少 8 周内实现了输血独立性,58%的患者在 8 周内至少减少了 50%的输入红细胞单位。治疗 28 周后,应答率为 54%,输血独立性为 38%。

罗沙司他是如今较受关注的口服疗法,用于控制贫血,其初步缓解率高于红细胞生成刺激剂单药疗法^[3]。临床试验结果显示罗沙司他的临床疗效有很大改善,可作为未来骨髓增生异常综合征患者的治疗选择。

2 端粒酶抑制剂

端粒在维持正常造血中起着重要作用,端粒缩短、端粒酶失调被认为在骨髓增生异常综合征、急性髓细胞性白血病的发展中起着重要作用^[5]。端粒酶是一种蛋白质复合物,包括人类端粒酶逆转录酶,是一种 RNA 模板,具有延长和维持端粒长度功能的特殊蛋白质^[6]。端粒酶在正常细胞中不活跃,但在许多癌症中水平增高,从而导致其显著增殖。研究显示端粒酶活性水平高的骨髓增生异常综合征患者生存率更差^[2]。

伊美司他(GRN163L)就是一种有效的特异性端粒酶抑制剂,是与端粒酶模板区互补的寡核苷酸,具有高亲和力结合,导致竞争性抑制^[6-7],目前正在研究用于高输血负荷的低危骨髓增生异常综合征患者(8 周内输注红细胞 ≥ 4 U)和红细胞生成刺激剂失效或血清促红细胞生成素>500 U/L 患者的治疗^[3, 8]。IMerge 试验(NCT02598661)目前正在研究 II~III 期使用伊美司他^[2-3],38 名非 del(5q)患者每 4 周 iv 伊美司他 7.5 mg/kg,其中 68%的患者血液学改善。在第 8、24 周,输血独立性分别为 45%、26%。中位缓解持续时间约为 20 个月。伊美

司他是在低危骨髓增生异常综合征难治性患者中具有潜力的新药,但它有一定的不良反应,在治疗骨髓增生性肿瘤的过程中,有血小板减少症、中性粒细胞减少症和贫血等较为常见的不良反应,治疗时需进一步监测^[2, 7]。

3 剪切体抑制剂

剪接因子突变(SF3B1、SRSF2、U2AF1、ZRSR2)是骨髓增生异常综合征中最常见的突变,SF3B1 抑制剂包括普拉地内酯类(普拉地内酯 A~G、E7107 和 H3B-8800)、herboxidienes(GEX1A 和其他 GEX 家族成员)和剪接抑素(FR901463、FR901464、FR901465、剪接抑素 A 和 sudemycin C、D1、D6、E、F)。这些化合物首先被发现为天然产物,对低纳摩尔范围内的癌细胞具有细胞毒性作用,随后被证明以 SF3B1 为靶点^[9]。

普拉地内酯 B 衍生物 H3B-8800 是一种口服生物利用的大环内酯小分子,与 SF3b 复合物结合并调节剪接,Steensma 等^[10]进行了 I 期试验,84 名入选患者(42 名骨髓增生异常综合征、4 名慢性粒单核细胞白血病和 38 名急性髓细胞性白血病)中 88%有剪接体突变。结果显示 H3B-8800 可能能够抑制骨髓增生异常综合征患者的 TMEM14CABRANT 剪接。具有相对过量的 tTEMM14CAJ 转录患者最有可能从 H3B-8800 治疗中获益。SF3B1 治疗最常见的副作用是腹泻、恶心、疲劳、呕吐和 QTc 延长。

剪接体抑制剂 E7107 也是普拉地内酯 B 的半合成氨基甲酸乙酯衍生物,抑制剪接体组装调节蛋白质表达,在临床前研究中显示出独特的广谱抗肿瘤活性^[11]。在 SRSF2 突变细胞中表现出更多的差异抑制剪接^[12]。但 E7107 可产生视神经炎、视力丧失等不良反应^[12]。该药总体耐受性良好,全身副作用可控;然而少数患者出现视力丧失导致研究终止。临床前研究正在进行中,以明确对视神经产生影响的原因和机制。

剪切体抑制剂很多药物正在进行临床前和早期临床研究测试,包括 FD-895 和蛋白精氨酸甲基转移酶 5 抑制剂(如 GSK3326595、JNJ-64619178)等^[3],可以期待更多的靶向药物产生,进一步探索与其他药物进行组合,以提高其临床效果。

4 IDH 抑制剂

在骨髓增生异常综合征中 IDH1/2 突变发生率为 4%~12%,IDH2 突变率高于 IDH1 突变^[13]。突变与中性粒细胞计数降低、骨髓母细胞百分比升

高、血小板细胞计数升高相关,并且在高风险骨髓增生异常综合征中比在低风险骨髓增生异常综合征中更多发,更易进展为具侵袭性的恶性肿瘤^[13]。突变型 IDH 可以作为一种治疗靶点,体内外的临床前研究表明,抑制 IDH1/2 突变酶可降低细胞内 2-羟基戊二酸水平,逆转遗传失调,并释放分化阻滞。

艾伏尼布为突变型 IDH1 选择性抑制剂。在复发/难治性髓系恶性肿瘤的 I 期研究中,12 名骨髓增生异常综合征患者被纳入研究,11 名有效,其中 5 名获得完全缓解^[14]。目前正在进行 II 期临床试验^[3]:让患有 IDH1 突变的复发/难治性骨髓增生异常综合征(低、高风险骨髓增生异常综合征)患者每天服用 500 mg 艾伏尼布(NCT03503409),进行临床效果和安全性评估,期待其单药活性。

恩西地布为突变 IDH2 的选择性抑制剂。在骨髓发育不良的情况下,17 名骨髓增生异常综合征患者在接受其他治疗方案(如低甲基化药物和/或同种异体移植)后,接受 I 期方案治疗。队列的中位年龄为 67 岁(60.5~73.0 岁),客观缓解率为 53%,中位反应持续时间为 9.2 个月,导致平均总生存率为 16.9 个月^[15]。

IDH 抑制剂在急性髓细胞性白血病中表现出显著的单药活性,FDA 批准艾伏尼布、恩西地布治疗急性髓细胞性白血病。根据目前研究显示 IDH 抑制剂对骨髓增生异常综合征患者也有效果,因此希望在未来 II/III 期试验中取得更好的结果,使更多骨髓增生异常综合征患者获益。

5 新型去甲基化剂

guadecitabine (SGI-110) 是第二代去甲基化剂,为地西他滨和脱氧鸟苷的二核苷酸,解决了第一代去甲基化剂的缺点。guadecitabine 不易受体内多个器官中胞苷脱氨酶脱氨的影响,半衰期较第一代去甲基化剂长^[16]。guadecitabine 对胞苷脱氨酶更具抵抗力,其稳定性提高,可增强 DNA 融入分裂细胞的能力^[16]。一项 II 期临床研究结果表明,阿扎胞苷治疗失败后高危骨髓增生异常综合征和急性髓细胞性白血病患者每 4 周服用 60 mg/m² guadecitabine 5 d,结果显示患者有 14% 的缓解率,中位缓解时间为 11 d^[17]。

CC-486 是阿扎胞苷的口服制剂,Garcia-Manero 等^[18]对低风险骨髓增生异常综合征患者进行了 CC-486 的 III 期随机、安慰剂对照试验。将患者按 1:1 随机分配至 CC-486 组(300 mg)或安慰剂,

连续治疗 21 d 或 28 d。216 名患者接受了 CC-486 ($n=107$) 或安慰剂 ($n=109$) 治疗。在 CC-486 组和安慰剂组中,分别有 31%、11% 的患者达到输血独立性 ($P=0.000\ 2$)。分别有 42.1%、30.6% 的患者输注红细胞减少了 ≥ 4 个红细胞单位,并且 CC-486 患者的血红蛋白比基线增加了 ≥ 1.5 g/dL (23.4% vs 4.6%)。CC-486 的血小板血液学改善率更高 (24.3% vs 6.5%)。两组之间的总死亡率相似,但在前 56 d 内 CC-486 组有 16 名患者死亡,安慰剂组有 6 位患者死亡,其早期死亡考虑与感染有关。CC-486 可显著提高低危骨髓增生异常综合征和高危疾病特征患者的输血独立性,并产生长时间的改善。但其因感染导致的早期死亡的原因需进一步进行临床试验,并观察使用 CC-486 患者中性粒细胞数量的改变。

6 免疫检测点抑制剂

针对程序性死亡受体 1 (PD1) 及其配体 (PDL1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 的免疫检测点抑制剂为骨髓增生异常综合征治疗带来了新的可能。针对免疫检测点调节因子的多种单克隆抗体,如纳武单抗、帕博利珠单抗、度伐利尤单抗、伊匹单抗正在多个临床试验中进行测试。

Garcia-Manero 等^[19]进行了 II 期试验,在去甲基化剂治疗失败后的骨髓增生异常综合征患者中,纳武单抗 (PD1 阻断剂) 和伊匹单抗 (CTLA-4 阻断剂) 作为单一药物进行试验。在使用单剂纳武单抗治疗的 15 名患者中,2 名患者有反应,但未观察到完全缓解,而使用单剂伊匹单抗治疗的 20 名患者中有 7 名患者有反应,3 名患者达到完全缓解。阿扎胞苷联合纳武单抗或伊匹单抗在骨髓增生异常综合征一线治疗中的有效率分别为 75%、71%,完全缓解率分别为 50%、38%。

Garcia-Manero 等^[20]进行了帕博利珠单抗 (PD1 阻断剂) 的 1b 期研究 (NCT01953692)。该研究包括 28 例去甲基化剂治疗失败后的骨髓增生异常综合征患者。在 27 例纳入结果分析的患者中,3 例血液学得到改善,3 例骨髓完全缓解,1 例部分缓解,14 例病情稳定,客观缓解率为 4%。没有治疗相关死亡,中位平均总生存率为 23 周,2 年生存率为 57%,高于去甲基化剂失败后骨髓增生异常综合征患者预期的中位平均总生存率。

免疫检测点抑制剂对去甲基化剂治疗失败的骨髓增生异常综合征患者有一定的作用。但据一些

研究显示骨髓增生异常综合征患者反应的生物标志物可能不同于实体瘤表型。对已知对免疫抑制治疗有较好反应的骨髓增生异常综合征患者可能不会从该策略中获益^[3]。联合方案可能成为新的考虑方向。去甲基化剂治疗已被证实可导致 PD1/PDL1、CTLA-4 水平上调,这就为联合治疗提供了依据。

7 针对 TP53 突变药物

在 10%的骨髓增生异常综合征患者中观察到有 TP53 突变,与不良预后相关^[21]。TP53 突变频率高(>40%)的患者预后比突变频率低的患者差^[3]。Bernard 等^[22]研究显示,与具有单等位基因突变的患者相比,具有一种以上 TP53 改变(突变和/或缺失)的骨髓增生异常综合征患者的预后较差。

eprenetapopt 是一种新型药物,可使 p53 蛋白重构,重新激活其促凋亡和细胞周期阻滞功能,可在 TP53 突变细胞中恢复野生型 p53 功能^[23-24]。Sallman 等^[23]进行了 II 期试验(NCT03072043),用于探索 TP53 突变型骨髓增生异常综合征或急性髓细胞性白血病患者中 eprenetapopt 与阿扎胞苷联合给药的疗效和安全性。纳入 TP53 突变的 55 例患者(40 例骨髓增生异常综合征、11 例急性髓细胞性白血病和 4 例骨髓增生异常综合征/骨髓增生性肿瘤)总体反应率为 71%,完全缓解率为 44%。在骨髓增生异常综合征患者中,有 50%患者达到完全缓解率,有 58%的患者产生了细胞遗传学应答。不良反应为高热性白细胞减少症(33%)、白细胞减少症(29%)和中性粒细胞减少症(29%)。Cluzeau 等^[24]进行了 II 期试验,纳入 52 例 TP53 突变型患者(34 例骨髓增生异常综合征、18 例急性髓细胞性白血病)。在骨髓增生异常综合征中,观察到的客观缓解率为 62%,包括完全缓解率为 47%,中位缓解持续时间为 10.4 个月。中位随访时间为 9.7 个月,骨髓增生异常综合征的中位总生存期为 12.1 个月。

eprenetapopt 联合阿扎胞苷治疗 TP53 突变型骨髓增生异常综合征的耐受性良好,可产生较高的临床反应和缓解率,其毒性相对可接受,因此非常期待该药物在 TP53 未突变疾病中的进一步研究。

8 酪氨酸激酶抑制剂

rigosertib 与包括 RAF、PI3K 在内的几种激酶的 Ras 结合域结合,主要通过抑制 Ras 途径发挥作用,从而导致有丝分裂阻滞和细胞凋亡^[25, 3]。在骨髓增生异常综合征患者中进行的 I 期试验取得了令人满意的结果,客观缓解率高达 53%^[25-26]。II 期试

验研究数据显示,阿扎胞苷和 rigosertib 的组合可能具有协同效应,该阶段研究分别显示 62%去甲基化剂难治患者有应答^[27]。随机 III 期试验正在进行^[28],对 rigosertib 联合阿扎胞苷与单独使用阿扎胞苷治疗高危骨髓增生异常综合征的初治患者进行比较,期待其协同效果。

9 抗 CD47 的单克隆抗体

莫洛利单抗(Hu5F9)是一种抗 CD47 的单克隆抗体,具有巨噬细胞检查点抑制剂的功能。CD47 为癌细胞上过度表达的免疫调节分子,莫洛利单抗可干扰巨噬细胞上 SIRPα 受体对 CD47 的识别,从而阻断癌细胞为避免被巨噬细胞吞噬而使用的自我保护信号。在骨髓增生异常综合征和急性髓细胞性白血病患者中,莫洛利单抗联合阿扎胞苷的耐受性和疗效的 I 期研究显示,联合用药的客观缓解率为 91%,完全缓解率为 42%^[29]。其 II/III 期临床试验正在进行中。

10 结语

HIF 抑制剂罗沙司他的单药治疗缓解率高于红细胞生成刺激剂单药疗法。端粒酶抑制剂伊美司他也是具有潜力的新药。剪接体抑制剂 H3B-8800 等可进一步探索与其他药物进行组合以提高其临床活性,考虑更多联合用药的可能。IDH 抑制剂在急性髓细胞性白血病中表现出显著的单药活性,以期用于骨髓增生异常综合征患者。新型去甲基化剂解决了第一代的缺点,不易受体内脱氨作用的影响,如 guadecitabine。骨髓增生异常综合征中免疫检查点的改变产生了多项临床试验,以评估针对这些蛋白质的单克隆抗体(纳武单抗、帕博利珠单抗、伊匹单抗)的活性。针对 TP53 突变的新型药物 eprenetapopt 和阿扎胞苷联合治疗的耐受性良好,可产生较高的临床反应和缓解率。酪氨酸激酶抑制剂 rigosertib、抗 CD47 的单克隆抗体莫洛利单抗也在进行 II/III 期临床试验。

综上所述,骨髓增生异常综合征治疗进入新时代,多种新的靶向治疗和免疫治疗药物为这些患者提供了新的治疗选择。新药单用或联合治疗将是未来的主要研究方向。通过基因检测为骨髓增生异常综合征患者提供个体化的方案。相信随着研究的深入,将会有更多有效的新药应用于骨髓增生异常综合征的临床治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Parisi S, Finelli C, Fazio A, *et al.* Clinical and molecular insights in erythropoiesis regulation of signal transduction pathways in myelodysplastic syndromes and β -thalassemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 827.
- [2] Lewis R, Bewersdorf J P, Zeidan A M. Clinical management of anemia in patients with myelodysplastic syndromes: An update on emerging therapeutic options [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 645-657.
- [3] Saygin C, Carraway H E. Current and emerging strategies for management of myelodysplastic syndromes [J]. *Blood Rev*, 2021, 48: 100791.
- [4] Henry D H, Glaspy J, Harrup R A, *et al.* Roxadustat in the treatment of anemia in patients with lower risk myelodysplastic syndrome (LR-MDS) and low red blood cell (RBC) transfusion burden (LTB) [J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement_1): 843.
- [5] Park H S, Choi J, See C J, *et al.* Dysregulation of telomere lengths and telomerase activity in myelodysplastic syndrome [J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(3): 195-203.
- [6] Tremblay D, Mascarenhas J. Next generation therapeutics for the treatment of myelofibrosis [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1034.
- [7] Carloni L E, Wechselberger R, De Vijlder T. Characterization of *in vitro* G-quadruplex formation of imetelstat telomerase inhibitor [J]. *Nucleic Acid Ther*, 2021, 31(5): 341-350.
- [8] Fenaux P, Steensma D P, Van Eygen K, *et al.* Treatment with imetelstat provides durable transfusion independence (TI) in heavily transfused non-del(5q) lower risk MDS (LR-MDS) relapsed/refractory (R/R) to erythropoiesis stimulating agents (ESAs) [J]. *EHA*, 2019, 2019. 267420
- [9] Eymin B. Targeting the spliceosome machinery: A new therapeutic axis in cancer? [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 189: 114039.
- [10] Steensma D P, Wermke M, Klimek V M, *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.
- [11] Hong D S, Kurzrock R, Naing A, *et al.* A phase I, open-label, single-arm, dose-escalation study of E7107, a precursor messenger ribonucleic acid (pre-mRNA) spliceosome inhibitor administered intravenously on days 1 and 8 every 21 days to patients with solid tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(3):436-444.
- [12] Aujla A, Linder K, Iragavarapu C, *et al.* SRSF2 mutations in myelodysplasia/myeloproliferative neoplasms [J]. *Biomark Res*, 2018, 6: 29.
- [13] Dragani M, de Botton S. SOHO state of the art updates and next questions: IDH inhibition [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(9): 567-572.
- [14] DiNardo C D, Stein E M, de Botton S, *et al.* Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2386-2398.
- [15] Stein E M, Fathi A T, DiNardo C D, *et al.* Enasidenib in patients with mutant IDH2 myelodysplastic syndromes: a phase 1 subgroup analysis of the multicentre, AG221-C-001 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(4): e309-e319.
- [16] Wong K K, Hassan R, Yaacob N S. Hypomethylating agents and immunotherapy: Therapeutic synergism in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 624742.
- [17] Sébert M, Renneville A, Bally C, *et al.* A phase II study of guadecitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and low blast count acute myeloid leukemia after azacitidine failure [J]. *Haematologica*, 2019, 104(8): 1565-1571.
- [18] 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.
- [19] 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) [J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1): 465.
- [20] Garcia-Manero G, Tallman M S, Martinelli G, *et al.* Pembrolizumab, a PD-1 inhibitor, in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) after failure of hypomethylating agent treatment [J]. *Blood*, 2016, 128: 345.
- [21] Lindsley R C, Saber W, Mar B G, *et al.* Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(6): 536-547.
- [22] Bernard E, Nannya Y, Yoshizato T, *et al.* TP53 state dictates genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2019, 134: 675.
- [23] Sallman D A, DeZern A E, Garcia-Manero G, *et al.* Eprenetapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(14): 1584-1594.
- [24] Cluzeau T, Sebert M, Rahmé R, *et al.* Eprenetapopt plus azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: A phase II study by the

- Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(14): 1575-1583.
- [25] Bewersdorf J P, Zeidan A M. Management of higher risk myelodysplastic syndromes after hypomethylating agents failure: Are we about to exit the black hole? [J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(10): 1131-1142.
- [26] Navada S C, Fruchtmann S M, Odchimar-Reissig R, *et al.* A phase 1/2 study of rigosertib in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and MDS progressed to acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2018, 64: 10-16.
- [27] Navada S C, Garcia-Manero G, Atallah E L, *et al.* Phase II study of oral rigosertib combined with azacitidine (AZA) as first line therapy in patients (Pts) with higher-risk myelodysplastic syndromes (HR-MDS) [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 566.
- [28] Garcia-Manero G, Navada S C, Fenaux P, *et al.* Phase 3, multi-center, international, randomized, double-blind, placebo controlled study of oral rigosertib + injectable azacitidine (AZA) versus injectable azacitidine in treatment-naïve patients with higher-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 4268.
- [29] Garcia-Manero G, Daver N G, Xu J, *et al.* Magrolimab+ azacitidine versus azacitidine+placebo in untreated, higher-risk (HR) myelodysplastic syndrome: the phase 3, randomized, Enhance Study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_Suppl): TPS7055.

【责任编辑 解学星】