

地西他滨联合半量CAG方案治疗骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多和急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变

刘静 贾晋松 宫立众 卢晟晔 主鸿鹄 黄晓军 江浩

【摘要】 目的 比较地西他滨(DAC)联合半量CAG方案(D-CAG)与CAG方案治疗骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多(MDS-EB)和急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变(AML-MRC)的临床疗效及安全性。方法 回顾性分析2011年5月至2017年3月42例初治MDS-EB和AML-MRC患者临床资料,21例接受D-CAG治疗,21例接受CAG方案治疗,诱导缓解后患者继续巩固化疗或进行allo-HSCT。比较两组患者的CR率、总有效率(ORR)、总生存(OS)率、无病生存(DFS)率和不良反应发生率。结果 42例MDS-EB和AML-MRC患者中,男27例,女15例,中位年龄52.5(18~65)岁;MDS-EB 21例,AML-MRC 21例。D-CAG组和CAG组年龄、性别、疾病类型、基因突变类型和染色体核型差异均无统计学意义。D-CAG组2个疗程CR率为81.0%(17/21),高于CAG组的52.4%(11/21)($\chi^2 = 3.857, P = 0.050$)。D-CAG组与CAG组2个疗程后ORR分别为85.7%(18/21)与76.2%(15/21),差异无统计学意义($\chi^2 = 1.273, P = 0.259$)。D-CAG组和CAG组的中位随访时间分别为13(6~32)个月和15(2~36)个月,D-CAG组10例患者接受了allo-HSCT,CAG组7例患者接受了allo-HSCT。D-CAG组非移植患者的中位LFS时间为18.0(95%CI 6.6~29.4)个月,CAG组非移植患者的中位LFS时间为11.0(95%CI 0~23.9)个月,两组1年累积LFS率分别为(63.6±14.5)%和(50.0±13.4)%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.049, P = 0.824$)。D-CAG组11例非移植患者中2例死亡,CAG组非移植的14例患者中7例死亡,D-CAG组与CAG组非移植患者的1年累积OS率为(90.9±8.7)%对(61.5±13.5)%,D-CAG组高于CAG组,但差异无统计学意义($\chi^2 = 1.840, P = 0.175$)。D-CAG组主要的不良反应为骨髓抑制所致的感染,化疗后肺部感染发生率为42.9%,与CAG组(38.1%)差异无统计学意义($P = 0.753$)。结论 DAC联合半量CAG方案治疗初治MDS-EB和AML-MRC患者的CR率高于CAG方案,且不良反应与CAG方案相当,对患者长期生存的影响有待进一步观察。

【关键词】 地西他滨; CAG方案; 骨髓增生异常综合征; 治疗结果

基金项目:首都临床特色应用研究基金(Z181100001718126)

Efficacy and safety of decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in MDS-EB and AML-MRC Liu Jing, Jia Jinsong, Gong Lizong, Lu Shengye, Zhu Honghu, Huang Xiaojun, Jiang Hao. Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China
Corresponding author: Jiang Hao, Email: jiangha0090@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of decitabine in combination with lower-dose CAG regimen (G-CSF, cytarabine and aclarubicin; D-CAG regimen) in the treatment of myelodysplastic syndromes with excess blasts (MDS-EB) and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes (AML-MRC), compared to standard CAG regimen. **Methods** A total of 42 patients with newly diagnosed MDS-EB and AML-MRC from May 2011 to March 2017 were included in the retrospective study. 21 cases were initially treated with G-CSF for priming, in combination with cytarabine of 10 mg/m² q12h for 14 days and aclarubicin of 20 mg/d for 4 days (CAG regimen) and the other 21 cases were initially treated with decitabine of 20 mg/m² for 5 days and lower-dose CAG regimen (cytarabine of 10 mg/m² q12h for 7 days, aclarubicin of 10 mg/d for 4 days, and G-CSF for priming (D-CAG regimen).

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.09.006

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所

通信作者:江浩,Email:jiangha0090@sina.com

After two cycles of induction chemotherapy, the patients who obtained complete remission(CR) received consolidation chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Results** Among a total of 42 patients, the median age was 52.5 years (18–65 years) and 64.3% of them were male. Baseline characteristics of patients between D-CAG group and CAG group showed no significant differences. The CR for patients in D-CAG group was 81.0% (17/21), compared to 52.4% (11/21) in CAG group after 2 cycles of therapy ($\chi^2 = 3.857, P = 0.050$). The overall response rate (ORR) for patients in D-CAG group and CAG group was 85.7% (18/21) and 76.2% (15/21) respectively, without significant difference ($\chi^2 = 1.273, P = 0.259$). By December 2017, the median follow-up of D-CAG group and CAG group was 13(6–32) months and 15(2–36) months respectively. Finally, 10 patients in D-CAG group and 7 patients in CAG group received HSCT respectively. Except patients receiving HSCT, the median leukemia-free survival (LFS) time for patients in D-CAG group and CAG group was 18.0 (95%CI 6.6–29.4) months and 11.0 (95%CI 0–23.9) months respectively. Probabilities of 12 months LFS for D-CAG group and CAG group were (63.6±14.5)% and (50.0±13.4)% respectively, without difference ($\chi^2 = 0.049, P = 0.824$). Except patients receiving HSCT, there were 2 deaths in D-CAG group and 7 deaths in CAG group respectively. The cumulative probabilities of 12 months OS for non-HSCT patients in D-CAG group and CAG group were (90.9±8.7)% and (61.5±13.5)% respectively, without significant difference ($\chi^2 = 1.840, P = 0.175$). The incidences of side effects between D-CAG group and CAG group did not show significant differences ($P = 0.479$), and the main side effects included cytopenias, pneumonia, infections of skin and soft tissues, neutropenic patients with fever, liver dysfunction. **Conclusion** The decitabine in combination with lower-dose CAG regimen improved CR for patients with MDS-EB and AML-MRC, and was a promising choice.

【Key words】 D-CAG regimen; CAG regimen; Myelodysplastic syndromes; Treatment outcome

Fund program: Capital Characteristic Clinic Project Foundation (Z181100001718126)

骨髓增生异常综合征(MDS)是起源于造血干/祖细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,表现为无效造血、难治性血细胞减少、造血功能衰竭和高风险向急性髓系白血病(AML)转化。MDS和AML伴骨髓增生异常相关改变(AML-MRC)对常规化疗不敏感。单药地西他滨(DAC)治疗MDS和AML-MRC 2~3个疗程的完全缓解(CR)率为20%~64%,CAG方案(阿克拉霉素+阿糖胞苷+G-CSF)治疗1~2个疗程的CR率为35%~60%^[1-4]。DAC联合半量CAG方案治疗初治MDS和AML的CR率为34.9%~100.0%^[2,5-7],尚未有针对骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多(MDS-EB)和AML-MRC患者的报道。本文我们回顾性比较了我所采用DAC联合半量CAG和CAG方案治疗MDS-EB和AML-MRC的临床疗效及安全性,现报道如下。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2011年5月至2017年3月北京大学人民医院收治的分别接受DAC+半量CAG(D-CAG)方案和CAG方案初治的MDS/AML患者各21例。接受以上两种治疗的患者均为MDS-EB和AML-MRC患者,MDS-EB和AML-MRC各21例。其中男27例,女15例;中位年龄52.5(18~65)岁,一般临床特征见表1。

2. 治疗方法:D-CAG方案:DAC 20 mg·m⁻²·d⁻¹,

静脉滴注 > 1 h,连用5 d;阿克拉霉素 10 mg/d,静脉滴注,连用4 d;阿糖胞苷 10 mg/m²每12 h 1次,静脉滴注,连用7 d;G-CSF 300 μg/d,皮下注射,连用7 d。CAG方案:阿克拉霉素 20 mg/d,静脉滴注,连用4 d;阿糖胞苷 10 mg/m²每12 h 1次,静脉滴注,连用14 d;G-CSF 300 μg/d,皮下注射,连用14 d。

3. 疗效评价标准:参考MDS 2006年修订的IWG疗效标准,完全缓解(CR)定义为骨髓中原始细胞≤5%且所有细胞系成熟正常;部分缓解(PR)定义为骨髓原始细胞较治疗前减少≥50%,但仍>5%;有效定义为CR+PR。

4. 不良反应的发生及处理:治疗期间定期检测血常规、肝肾功能和电解质,化疗后骨髓受抑,给予输注成分血纠正贫血或补充血小板,使用G-CSF刺激粒细胞生成等支持治疗,粒细胞缺乏期合并感染者给予抗生素治疗。

5. 随访:通过电话、医院登记系统等方式对所有42例患者进行随访,随访截至2017年12月28日。总生存(OS)时间指患者确诊至随访截止或患者死亡的时间。无病生存(DFS)时间指患者达CR至复发、死亡或随访截止的时间。

6. 统计学处理:采用SPSS 21.0软件进行统计分析。各组间CR率和总有效率(ORR)的比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier法估计OS时间,组间比较采

用Log-rank 检验。以双侧 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床疗效:21例D-CAG组患者,1个疗程后CR 12例(57.1%),有效16例(76.2%),2个疗程后CR 17例(81.0%),有效18例(85.7%)。21例CAG组患者,1个疗程后CR 10例(47.6%),有效15例(71.4%),2个疗程后CR 11例(52.4%),有效15例(71.4%)。D-CAG组2个疗程CR率优于CAG组,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.857, P = 0.050$)。

2. 生存分析:截至随访终点,D-CAG组和CAG组的中位随访时间分别为13(6~32)个月和15(2~36)个月。21例D-CAG组患者中10例接受allo-HSCT,移植前9例达CR,1例疾病复发;11例非移植患者中2例死于原发病,移植患者中1例死于疾病复发,2例死于移植相关并发症。21例CAG组患者中7例接受allo-HSCT,移植前6例达CR,1例NR;14例非移植的患者中7例死于原发病,移植患者中1例死于疾病复发,2例死于移植相关并发症。

包括移植患者在内,D-CAG组和CAG组的累积OS率为(72.3±11.0)%对(45.6±12.1)%,D-CAG组高于CAG组,但差异无统计学意义($\chi^2 = 1.212, P = 0.271$)(图1A)。除外移植患者外,D-CAG组与CAG组患者的1年的累积OS率为(90.9±8.7)%对(61.5±13.5)%,D-CAG组高于CAG组,但差异无统计学意义($\chi^2 = 1.840, P = 0.175$)(图1B)。

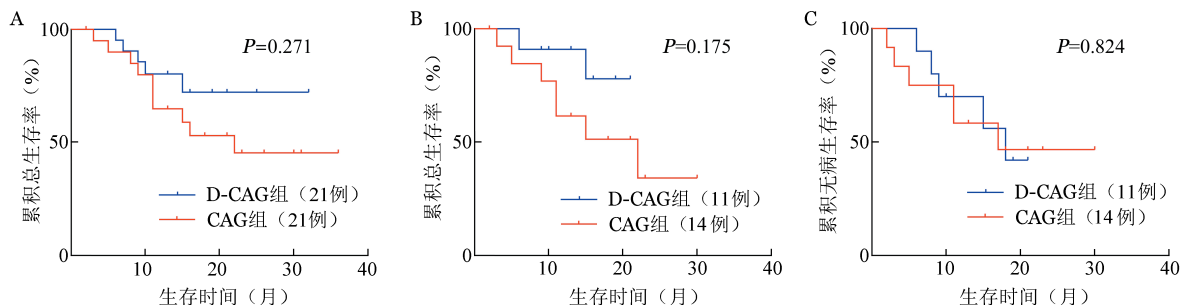
D-CAG组非移植患者的中位DFS为18.0(95%CI 6.6~29.4)个月,CAG组非移植患者的中位DFS为11.0(95%CI 0~23.9)个月,两组6个月DFS率为(81.8±11.6)%对(64.3±12.8)%,累积DFS率为(38.2±16.4)%和(40.0±13.9)%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.049, P = 0.824$)(图1C)。

表1 地西他滨联合半量CAG方案(D-CAG)及CAG方案组MDS/AML患者基本情况比较

临床特征	D-CAG组 (21例)	CAG组 (21例)	统计量	P值
中位年龄[岁,M(范围)]	52(18~65)	56(26~64)	0.710	0.482
性别(男/女)	12/9	15/6	0.933	0.334
疾病类型[例(%)]			0.382	0.537
MDS-EB	12(57.1)	10(47.6)		
AML-MRC	9(42.9)	11(52.4)		
基因突变[例(%)]			6.453	0.265
NPM1	0(0.0)	1(4.8)		
CEBPA 双突变	0(0.0)	1(4.8)		
MLL-PTD	4(19.0)	3(14.3)		
EVI	3(14.3)	0(0.0)		
DEK-NUP214	1(4.8)	0(0.0)		
无特异性基因	13(61.9)	16(76.2)		
染色体核型[例(%)]			4.800	0.091
正常核型	7(33.3)	13(61.9)		
高危核型	9(42.9)	3(14.3)		
其他核型	5(23.8)	5(23.8)		
IPSS 预后分组[例(%)]			2.741	0.433
中危-1	0(0.0)	2(20.0)		
中危-2	5(41.7)	3(30.0)		
高危	6(50.0)	4(40.0)		
不能分组	1(8.3)	1(10.0)		
IPSS-R 预后分组[例(%)]			3.792	0.285
中危	1(8.3)	0(0.0)		
高危	1(8.3)	4(40.0)		
极高危	9(75.0)	5(50.0)		
不能分组	1(8.3)	1(10.0)		

注:MDS:骨髓增生异常综合征;AML:急性髓系白血病;CAG:阿克拉霉素+阿糖胞苷+G-CSF;AML-MRC:急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变;MDS-EB:骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多;IPSS:国际预后积分系统;IPSS-R:修订版国际预后积分系统

3. 不良反应:所有患者化疗后均出现了血液系统的不良反应。其他常见不良反应包括肺部感染、皮肤软组织感染、粒细胞缺乏期发热而未发现明确感染灶、低血压、肝功能受损等,D-CAG组与CAG



A:全部患者总生存;B:非移植患者总生存;C:非移植患者无病生存

图1 地西他滨联合半量CAG方案(D-CAG)治疗骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多和急性髓系白血病伴骨髓增生异常患者生存分析

组之间各不良反应发生率差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05) (表 2)。

表 2 地西他滨联合半量 CAG 方案 (D-CAG) 及 CAG 方案组 MDS/AML 患者不良反应比较

不良反应	D-CAG 组	CAG 组	P 值
血液系统不良反应	21(100.0)	21(100.0)	1.000
非血液系统不良反应			
肺部感染	9(42.9)	8(38.1)	0.753
皮肤和软组织感染	2(9.5)	0(0.0)	0.147
粒细胞缺乏期发热无明确感染灶	8(38.1)	10(47.6)	0.533
真菌感染	5(23.8)	5(23.8)	1.000
颅内感染	1(4.8)	0(0.0)	0.311
急性胆囊炎	1(4.8)	0(0.0)	0.311
低血压 ^a	0(0.0)	1(4.8)	0.311

注: MDS: 骨髓增生异常综合征; AML: 急性髓系白血病; ^a: 继发性肾上腺皮质功能不全发生的低血压

讨 论

MDS-EB 对常规化疗不敏感, IPSS 评分中危-2 及高危的 MDS 向 AML 转化的风险极高。AML-MRC 目前被认为是一种特殊类型的白血病, 与 AML-MRC 相似, 鉴于此类型患者多存在不良因素 (如高龄、预后不良核型、一般状态差、常合并心肾等重要脏器疾病、耐药率高等), 不能耐受标准剂量的化疗, 且 CR 率低, 因此对于不能耐受移植的 MDS 和 AML-MRC 患者, 寻找低毒、高效的治疗方案非常重要。尽管一些新药相继出现, 包括核苷类似物氟达拉滨和沙帕他滨、去甲基化药物 DAC 和阿扎胞苷等, 但目前尚无这些药物治疗 MDS-EB 和 AML-MRC 的深入研究, NCCN 及中国专家共识^[17] 均未给出特殊治疗方案。

DAC 是一种脱氧胞苷类似物, 通过降低 DNA 甲基化水平, 使得沉默的抑癌基因恢复活性, 刺激肿瘤细胞分化或凋亡, 从而达到治疗肿瘤的目的。

小剂量 DAC 主要用于治疗 MDS, 可改善生活质量^[8-10], 延迟向白血病转化^[11], 但对 OS 率无影响^[10]。DAC 单药用于治疗 AML 的报道有限。超小剂量 DAC (10 mg/d×10 d) 用于治疗中高危 MDS 和难治性 AML 的 ORR 为 40%^[2]。2016 年 Welch 等^[12] 报道了使用 20 mg·m⁻²·d⁻¹×10 d 或 5 d DAC 治疗 116 例具有不良遗传学异常和分子学异常或 TP53 异常的 AML 或 MDS 患者结果, 其缓解率要高于低中危 (71 例) 的 AML/MDS 患者, 其中高危患者 (43 例) 有效率为 67%, TP53 异常患者 (21 例) 的有效率为 100%, 而中低危患者有效率为 34%。DAC 无法清除这些患者中所有的白血病特异性突变, 因此维持缓解的时间有限。而后又有研究将 DAC 与其他化疗方案结合以期获得更高疗效^[18-19]。

CAG 方案在亚洲广泛使用, 日本 Yamada 等^[13] 报道 CAG 方案用于治疗难治性 AML 的 CR 率为 62%~86%, 中位生存期为 8~17 个月。一项 Meta 分析收集了 1995-2010 年间发表的 35 个临床试验结果, 共 1 029 例患者, 其中 CAG 方案治疗初治 AML 的 CR 率为 56.7%, 治疗 MDS-RAEB 的 CR 率为 45.7%^[1]。

本研究中, DAC 联合半量 CAG 治疗 MDS-EB、AML-MRC 的 CR 率为 81.0%、ORR 为 85.7%, CR 率明显高于 CAG 组 (52.4%, $P = 0.050$)。而且, D-CAG 组累积 OS 率和 6 个月 DFS 率高于 CAG 组, 虽然无统计学意义, 但初步结论仍提示着 DAC 联合半量 CAG 可提高患者 OS 和 DFS 率。目前发表的小剂量 DAC 联合半量 CAG、改良 CAG 或全量 CAG 方案的研究见表 3, 较大型报道为 Qian 等^[14] 报道的 85 例和王萍^[2] 报道的 60 例, 二者 CR 率分别为 64.7% 和 20%。王萍使用 10 mg/d×5 d DAC+全量 CAG 方案, Qian 等使用 15 mg·m⁻²·d⁻¹×5 d DAC+半量 CAG 方案, 后者的 CR 率明显高于前者。而本研究数据又

表 3 小剂量地西他滨 (DAC) 联合 CAG 方案治疗 MDS 和 AML 文献资料

参考文献	例数	疾病类型	治疗方案		疗效			
			DAC 剂量	联合化疗方案	CR 例数	CR 率 (%)	有效例数	有效率 (%)
王萍 ^[2]	60	中高危 MDS 和难治性 AML	10 mg/d×5 d	全量 CAG	12	20.0	19	44.0
高苏等 ^[3]	23	MDS/AML	20 mg·m ⁻² ·d ⁻¹ ×3~5 d	半量 CAG	8	34.9	13	56.5
乔爱国 ^[5]	9	中高危 MDS	14 mg·m ⁻² ·d ⁻¹ ×5 d	小剂量 CAG	4	44.4	8	88.9
吕茹迪等 ^[6]	16	中高危 MDS	25 mg·m ⁻² ·d ⁻¹ ×3 d	半量 CAG	6	37.5	12	75.0
张云平等 ^[7]	12	中高危 MDS	15 mg·m ⁻² ·d ⁻¹ ×5 d	半量 CAG	9	75.0	12	91.7
Li 等 ^[14]	85	AML	15 mg·m ⁻² ·d ⁻¹ ×5 d	半量 CAG	55	64.7	70	82.4
杨梨等 ^[15]	9	中高危 MDS	15 mg·m ⁻² ·d ⁻¹ ×5 d	半量 CAG	9	100.0	9	100.0

注: MDS: 骨髓增生异常综合征; AML: 急性髓系白血病; 半量 CAG: 阿糖胞苷 10 mg/m² 每 12 h 1 次×7 d, 阿克拉霉素 10~20 mg/d×3~4 d, G-CSF 300 μg/d×14 d; 小剂量 CAG: 阿糖胞苷 10 mg/m² 每 12 h 1 次×7 d, 阿克拉霉素 10 mg·m⁻²·d⁻¹×4 d, G-CSF 200 μg·m⁻²·d⁻¹×14 d

高于 Qian 等的报道,考虑原因可能由于本组患者中位年龄(52.5岁)明显低于 Qian 等研究中患者中位年龄(68岁),且 Qian 等研究中 MDS-RAEB2 患者约占一半。Wang 等^[16]多中心 MDS 患者移植数据显示,接受 HSCT 患者 13 个月的累积 OS 率为 70%~80%,而本研究 D-CAG 组非移植患者中位随访 13 个月的 OS 率为 77.9%,与 Wang 等^[16] HSCT 患者 OS 水平相当;但 Wang 等^[16]研究中高危 MDS 患者移植后 4 年累积 OS 率仍可接近 60%,而本研究随访时间较短,D-CAG 方案能否改善非移植患者长期生存情况,尚需追踪长期随访结果。

DAC 治疗后的主要不良反应为骨髓抑制及其所致的肺部感染,经过积极的抗感染治疗及输血、G-CSF 等对症支持治疗后,不良反应得到了有效控制。ADOPT 临床试验中,使用 DAC 的患者中肺部感染的发生率为 11%,低于我本研究 D-CAG 组患者的 42.9%,不除外粒细胞缺乏期患者共用病房等客观因素所致差距。本研究中,D-CAG 组与 CAG 组患者的不良反应发生率差异无统计学意义。

本研究初步表明 DAC 联合半量 CAG 方案治疗 MDS-EB 及 AML-MRC 有效,但由于样本量小,研究结果在统计学上可能存在偏倚,DAC 是否能改善此群患者的生存有待多中心前瞻性大样本临床研究进一步证实。

参考文献

- [1] Wei G, Ni W, Chiao JW, et al. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *J Hematol Oncol*, 2011,4:46. DOI: 10.1186/1756-8722-4-46.
- [2] 王萍. 超小剂量的地西他滨联合 CAG 方案治疗中高危骨髓增生异常综合征及难治性白血病的疗效分析[J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(5):146-147.
- [3] 高苏, 仇惠英, 金正明, 等. 地西他滨单药及联合半程和全程 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病疗效观察[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11): 961-965. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.11.001.
- [4] Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010,107(16):7473-7478. DOI: 10.1073/pnas.1002650107.
- [5] 乔爱国. 地西他滨联合小剂量 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征疗效观察[J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2015, 15(98):20-21.
- [6] 吕茹迪, 杨艳丽, 李佳佳, 等. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效和不良反应观察[J]. *当代医学*, 2017, 23(31): 36-40.
- [7] 张云平, 吴文忠, 崔国兴. 地西他滨联合 CAG 方案与单纯 CAG 方案治疗中、高危骨髓增生异常综合征的疗效比较[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(5):1341-1344.
- [8] 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. DOI: 10.1002/cncr.21792.
- [9] 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. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6550.
- [10] Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):1987-1996. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.9245.
- [11] Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. 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. DOI: 10.1200/JCO.2002.04.117.
- [12] Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and Decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(21):2023-2036. DOI: 10.1056/NEJMoal605949.
- [13] Yamada K, Furusawa S, Saito K, et al. Concurrent use of granulocyte colony-stimulating factor with low-dose cytosine arabinoside and aclarubicin for previously treated acute myelogenous leukemia: a pilot study [J]. *Leukemia*, 1995, 9(1):10-14.
- [14] Li J, Chen Y, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8):6448-6458. DOI: 10.18632/oncotarget.3361.
- [15] 杨梨, 罗红春, 汪晶, 等. 地西他滨单药或联合半量 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征的临床研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(12):1601-1602,1605.
- [16] Wang Y, Wang HX, Lai YR, et al. Haploidentical transplant for myelodysplastic syndrome: registry-based comparison with identical sibling transplant [J]. *Leukemia*, 2016, 30(10):2055-2063. DOI: 10.1038/leu.2016.110.
- [17] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11): 1042-1048. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.11.023.
- [18] Wu W, Lin Y, Xiang L, et al. Low-dose decitabine plus all-trans retinoic acid in patients with myeloid neoplasms ineligible for intensive chemotherapy [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(7):1051-1057. DOI: 10.1007/s00277-016-2681-3.
- [19] 郝杰, 王黎, 王艳煜, 等. 地西他滨联合 DAG 方案等三种方案治疗复发、难治急性髓系白血病疗效的比较分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(6):481-485. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.06.001.

(收稿日期:2018-02-25)

(本文编辑:刘爽)