

地西他滨单药与CAG/HAG方案治疗难治性贫血伴有原始细胞增多的疗效和安全性比较

徐泽锋 秦铁军 张宏丽 方力维 张悦 潘丽娟 胡耐博 曲士强 李冰 肖志坚

【摘要】 目的 比较地西他滨(DAC)单药与以小剂量阿糖胞苷(Ara-C)为基础的CAG/HAG(阿克拉霉素/高三尖杉酯碱+Ara-C+G-CSF)方案治疗骨髓增生异常综合征(MDS)难治性贫血伴有原始细胞增多(RAEB)的疗效及安全性。方法 回顾性分析2008年12月至2016年10月中国医学科学院血液病医院MDS诊疗中心121例MDS-RAEB患者临床资料,其中59例接受DAC 20 mg·m⁻²·d⁻¹×5 d方案治疗,62例接受CAG/HAG方案治疗,比较两组患者的总反应率(ORR)、总生存(OS)率及不良反应发生率。结果 DAC组、CAG/HAG组患者的ORR分别为66.2%和56.4%,差异无统计学意义($\chi^2=1.185, P=0.276$)。CAG/HAG组1个疗程起效率明显高于DAC组(94.3%对69.2%),两组患者起效疗程数总体比较差异有统计学意义($\chi^2=7.612, P=0.009$)。DAC组中位OS时间为19.5(95%CI 10.5~28.4)个月,CAG/HAG组中位OS时间为20.3(95%CI 10.7~29.9)个月,两组差异无统计学意义($\chi^2=0.004, P=0.947$)。两组患者的不良反应主要是3~4级血细胞减少和相关感染,CAG/HAG组血细胞减少发生率明显高于DAC组(100.0%对64.4%, $P<0.001$),CAG/HAG组第3个疗程相关感染发生率明显高于DAC组(52.9%对15.2%, $P=0.008$)。结论 DAC单药和CAG/HAG治疗MDS-RAEB的疗效相当,CAG/HAG方案起效更快,DAC单药治疗安全性更好。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 地西他滨; 抗肿瘤联合化疗方案; 治疗结果; 药物毒性

基金项目: 国家自然科学基金(81530008、81370611、81270585、81470297); 国家科技支撑计划(2014BAI09B13); 天津市科技计划(15ZXLCY00010); 协和学者与创新团队发展计划

The efficacy and safety of the patients of myelodysplastic syndromes-refractory anemia with excess blasts treated with decitabine alone or CAG/HAG regimen Xu Zefeng, Qin Tiejun, Zhang Hongli, Fang Liwei, Zhang Yue, Pan Lijuan, Hu Naibo, Qu Shiqiang, Li Bing, Xiao Zhijian. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, The State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Xiao Zhijian, Email: zjxiao@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy and safety of the patients of myelodysplastic syndromes-refractory anemia with excess blasts (MDS-REAB) treated with decitabine alone or based on low dose cytarabine (Ara-C) regimen CAG/HAG [aclaclubri (ACR) / homoharringtonine (HHT) + cytarabine + granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)]. **Methods** Totally 121 patients with MDS-REAB were retrospectively analyzed, including 59 patients treated with decitabine alone (20 mg·m⁻²·d⁻¹ for 5 days), the rest 62 ones treated with low-dose Ara-C-based regimen CAG/HAG. Overall response rate (ORR), overall survival (OS) and adverse events of the two groups were analyzed and compared retrospectively. **Results** The ORR of decitabine alone or CAG/HAG were 66.2% and 56.4% respectively, with no statistically significant differences ($\chi^2=1.185, P=0.276$). Initial response rate detected by the end of first cycle of CAG/HAG was higher than that of decitabine alone (94.3% vs 69.2%), there was statistically significant difference in the overall comparison of two groups ($\chi^2=7.612, P=0.009$). The median OS of decitabine alone was 19.5 (95% CI 10.5–28.4) months, the median OS of CAG/HAG was 20.3 (95% CI 10.7–29.9) months, with no statistically significant differences ($\chi^2=0.004, P=0.947$). Grade 3–4 cytopenia and infection were the most prevalent adverses of two group patients. Grade 3–4

cytopenia rate of CAG/HAG was higher than that of decitabine alone (100.0% vs 64.4%, $P < 0.001$). The infection rate detected at third cycle of CAG/HAG was higher than that of decitabine alone (52.9% vs 15.2%, $P = 0.008$). **Conclusion** The efficacy of treating MDS-RAEB with decitabine alone or CAG/HAG was equivalent. CAG/HAG treatment came into effect faster, but decitabine alone treatment was safer.

【Key words】 Myelodysplastic syndromes; Decitabine; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Treatment outcome; Drug toxicity

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81530008, 81370611, 81270585, 81470297); The National Key Technology R&D Program (2014BAI09B13); Science and Technology Planning Program of Tianjian (15ZXLCYS00010); Program for Peking Union Medical College Scholars and Innovative Research Team

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,特点是髓系发育异常,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(AML)转化^[1]。地西他滨(Decitabine, DAC)是一种去甲基化药物,国内外多项临床研究均证实治疗MDS的总反应率(ORR)为60%左右^[2-4]。既往的研究结果表明,G-CSF联合小剂量阿糖胞苷(Ara-C)及阿克拉霉素或高三尖杉酯碱的预激化疗方案(CAG/HAG方案)治疗中高危MDS或AML亦可取得一定疗效^[5-6]。因此,我们对同一时期内应用DAC单药或CAG/HAG方案治疗MDS难治性贫血伴有原始细胞增多(RAEB)的疗效及安全性进行了比较,现将结果报道如下。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入标准为:①根据骨髓和外周血涂片血细胞分类计数、染色体核型分析、骨髓单个核细胞流式免疫表型分析等实验室检查按WHO(2008)分型标准明确诊断为RAEB的初治MDS患者;②除外继发性RAEB患者;③接受DAC单药标准剂量5 d方案或CAG/HAG方案治疗至少1个疗程,并能对其进行疗效及不良反应评价的患者。对2008年12月至2016年10月就诊于我院MDS诊疗中心的所有符合上述标准的患者进行回顾性分析。共纳入121例患者。所有患者均按MDS国际预后积分系统(IPSS)^[7]、修订国际预后积分系统(IPSS-R)^[8]、WHO分型预后积分系统(WPSS)^[9]进行预后分组及细胞遗传学预后分组。

2. 治疗方案: DAC组:单用DAC治疗,20 mg·m⁻²·d⁻¹×5 d,每次持续静脉滴注1 h以上,28 d为1个疗程;CAG/HAG组:阿克拉霉素7 mg·m⁻²·d⁻¹(或高三尖杉酯碱2 mg/d),静脉滴注,第1~8天;Ara-C每次10 mg/m²,皮下注射,每12 h 1次,第

1~14天;G-CSF 300 μg/d,皮下注射,第1~14天。当中性粒细胞绝对计数(ANC)>5×10⁹/L或WBC>20×10⁹/L时,G-CSF减量或暂停,28 d为1个疗程。如果患者出现严重不良反应(如3级以上感染及骨髓抑制),根据情况适当延迟下一疗程治疗。根据患者情况给予包括成分输血、G-CSF、抗感染等支持治疗。

3. 疗效及不良反应评价标准:MDS疗效判定依据国际工作组(International Working Group, IWG)2006疗效标准^[10],ORR为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、骨髓缓解(mCR)、血液学改善(HI)之和。以患者治疗期间达到的最佳疗效来进行疗效评价。不良反应分级根据美国国立肿瘤研究所常见毒性标准(Version 4.0)进行判定。定义ANC<0.5×10⁹/L为粒细胞缺乏(粒缺)。

4. 随访:随访时间从疾病确诊之日起,至2016年10月31日止。随访资料来源于患者的门诊、住院病历资料及电话随访记录。对随访期间死亡的病例,依病历记录或电话联系加以确认。总生存(OS)时间定义为确诊至随访截止日期或患者死亡时间。

5. 统计学处理:用SPSS 20.0软件包进行数据分析。计量资料描述为中位数(范围),采用Mann-Whitney *U*检验进行组间比较;率的比较采用卡方检验或Fisher精确概率法。生存分析采用Kaplan-Meier法,采用Breslow进行组间比较。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:全部121例MDS-RAEB患者中,59例接受DAC单药治疗,男41例,女18例,中位年龄58(26~75)岁,WHO诊断分型中24例(40.7%)为RAEB-1,35例(59.3%)为RAEB-2。62例接受

CAG/HAG治疗,男42例,女20例,中位年龄59(16~72)岁,WHO诊断分型中12例(19.4%)为RAEB-1,50例(80.6%)为RAEB-2;其中,42例接受HAG方案治疗,20例接受CAG方案治疗,接受HAG与CAG方案治疗患者的年龄、治疗前血细胞参数、WHO诊断分型、预后分组差异均无统计学意义(P 值均>0.05)。DAC组患者中位治疗4(1~20)个疗程,

CAG/HAG组患者中位治疗3(1~7)个疗程。两组患者的IPSS染色体分组($\chi^2=4.186, P=0.242$)及IPSS-R染色体分组($\chi^2=4.847, P=0.305$)比较差异均无统计学意义。两组患者的IPSS、IPSS-R和WPSS预后分组比较差异均无统计学意义(P 值均>0.05)。两组患者的临床特征及预后分组比较见表1。

2. 疗效和生存分析: DAC组59例患者中, CR

表1 应用地西他滨或CAG/HAG方案治疗的MDS-RAEB患者临床特征及预后分组比较

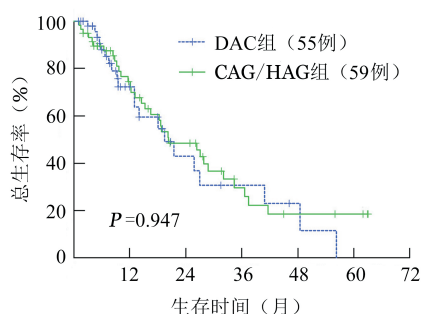
临床特征及预后分组	地西他滨组(59例)	CAG/HAG组(62例)	χ^2 值/ z 值	P 值
性别(例,男/女)	41/18	42/20	0.043	0.836
年龄[岁, M (范围)]	58(26~75)	54(16~72)	-1.853	0.064
中位疗程数[个, M (范围)]	4(1~20)	3(1~7)	-2.550	0.014
治疗前血常规[M (范围)]				
WBC($\times 10^9/L$)	2.22(0.55~10.45)	2.01(0.52~13.23)	-1.178	0.239
ANC($\times 10^9/L$)	0.72(0.17~8.58)	0.64(0.08~8.29)	-0.542	0.588
HGB(g/L)	79(44~134)	78(39~140)	-0.084	0.933
PLT($\times 10^9/L$)	44(4~334)	52(4~263)	-1.055	0.291
WHO诊断分型[例数(%)]			5.596	0.018
RAEB-1	24(40.7)	12(19.4)		
RAEB-2	35(59.3)	50(80.6)		
IPSS染色体分组[例数(%)]			4.186	0.242
好	34(57.6)	35(56.5)		
中	9(15.3)	10(16.1)		
差	13(22.0)	8(12.9)		
无分裂象	3(5.1)	9(14.5)		
IPSS-R染色体分组[例数(%)]			4.847	0.305
好	30(50.9)	32(51.6)		
中	14(23.7)	13(21.0)		
差	2(3.4)	3(4.8)		
极差	10(16.9)	5(8.1)		
无分裂象	3(5.1)	9(14.5)		
IPSS预后分组[例数(%)]			3.672	0.302
中危-1	12(20.3)	8(12.9)		
中危-2	33(55.9)	34(54.8)		
高危	11(18.6)	11(17.7)		
不能分组	3(5.1)	9(14.5)		
IPSS-R预后分组[例数(%)]			3.430	0.330
中危	5(8.5)	5(8.1)		
高危	16(27.1)	18(29.0)		
极高危	35(59.3)	30(48.4)		
不能分组	3(5.1)	9(14.5)		
WPSS预后分组[例数(%)]			7.376	0.057
中危	6(10.2)	1(1.7)		
高危	36(61.0)	42(67.7)		
极高危	14(23.7)	10(16.1)		
不能分组	3(5.1)	9(14.5)		

注: CAG: 阿克拉霉素、阿糖胞苷、G-CSF; HAG: 高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、G-CSF; MDS: 骨髓增生异常综合征; RAEB: 难治性贫血伴有原始细胞增多; ANC: 中性粒细胞绝对计数; IPSS: 国际预后积分系统; IPSS-R: 修订国际预后积分系统; WPSS: WHO分型预后积分系统

9例(15.3%), mCR 28例(47.5%), 其中mCR伴HI 18例(30.5%), mCR不伴HI 10例(17.0%), 单纯HI 2例(3.4%), ORR为66.2%; CAG/HAG组62例患者中, CR 17例(27.4%), mCR 15例(24.2%), 其中mCR伴HI 10例(16.1%), mCR不伴HI 5例(8.1%), 单纯HI 3例(4.8%), ORR为56.4%。CAG/HAG组CR率高于DAC组, 但差异无统计学意义($\chi^2=2.652, P=0.103$); DAC组mCR率明显高于CAG/HAG组, 差异有统计学意义($\chi^2=7.142, P=0.008$), 但两组患者ORR差异无统计学意义($\chi^2=1.185, P=0.276$)。

应用不同治疗方案的两组患者中, 有效患者的起效疗程数不同, 总体差异有统计学意义($\chi^2=7.612, P=0.009$)。DAC组有效的39例患者中, 27例(69.2%)1个疗程起效, 11例(28.2%)2个疗程起效, 1例(2.6%)3个疗程起效。CAG/HAG组有效的35例患者中, 33例(94.3%)1个疗程起效, 2例(5.7%)2个疗程起效。

DAC组59例患者中, 4例(6.8%)在治疗有效后进行了异基因造血干细胞移植(allo-HSCT), 未纳入生存分析。对55例非HSCT患者中位随访7.6(1.0~56.3)个月, 存活32例(58.2%), 死亡20例(36.4%), 失访3例(5.4%), 中位OS时间为19.5(95%CI 10.5~28.4)个月。CAG/HAG组62例患者中, 3例(4.8%)在治疗有效后进行了allo-HSCT, 未纳入生存分析。对59例非HSCT患者中位随访14.1(1.2~63.1)个月, 存活22例(37.3%), 死亡33例(55.9%), 失访4例(6.8%), 中位OS时间为20.3(95%CI 10.7~29.9)个月。两组患者中位OS时间差异无统计学意义($\chi^2=0.004, P=0.947$)(图1)。



CAG: 阿克拉霉素、阿糖胞苷、G-CSF; HAG: 高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、G-CSF

图1 应用地西他滨(DAC)或CAG/HAG方案治疗的骨髓增生异常综合征-难治性贫血伴有原始细胞增多患者总生存比较

续时间明显低于CAG/HAG组患者[15(0~36)d对18(0~51)d, $z=-2.954, P=0.009$], 红细胞及血小板输注量均明显低于CAG/HAG组患者[红细胞输注量: 8(0~22)U对13(0~32)U, $z=-3.944, P<0.001$; 血小板输注量: 3(0~17)U对6(0~54)U, $z=-4.497, P<0.001$]。DAC组患者在第1个疗程中未发生治疗相关死亡; CAG/HAG组患者在第1个疗程中治疗相关死亡2例, 其中1例在骨髓抑制期死于血液感染, 1例在骨髓抑制期死于肺炎、急性心功能衰竭。

进一步对前3个疗程3级以上血细胞减少及感染发生情况进行分析: 见表2。第1~3个疗程中, DAC组3级以上血细胞减少发生率明显低于CAG/HAG组(64.4%对100.0%, $P<0.001$), 其中3级以上中性粒细胞减少、贫血及血小板减少的发生率均明显低于CAG/HAG组。3级以上感染发生率, DAC组随着疗程数增加逐渐降低, 而CAG/HAG组无明显变化。DAC组第3个疗程相关感染发生率明显低于CAG/HAG组(15.2%对52.9%, $P=0.008$)。提示DAC组患者第1个疗程血细胞减少及感染发生率较高, 治疗有效的患者2个疗程后不良反应发生率明显下降, 而CAG/HAG组患者任何1个疗程不良反应发生率都相似。

表2 应用地西他滨或CAG/HAG方案治疗的MDS-RAEB患者不良反应发生率比较[阳性例数/总例数(%)]

不良反应	地西他滨组 (59例)	CAG/HAG组 (62例)	P值
3级以上中性粒细胞减少			
第1个疗程	38/59(64.4)	62/62(100.0)	<0.001
第2个疗程	19/53(35.8)	34/35(97.1)	<0.001
第3个疗程	7/33(21.2)	15/17(88.2)	<0.001
3级以上贫血			
第1个疗程	14/59(23.7)	62/62(100.0)	<0.001
第2个疗程	10/53(18.9)	35/35(100.0)	<0.001
第3个疗程	3/33(9.1)	17/17(100.0)	<0.001
3级以上血小板减少			
第1个疗程	26/59(44.1)	62/62(100.0)	<0.001
第2个疗程	25/53(47.1)	35/35(100.0)	<0.001
第3个疗程	7/33(21.2)	17/17(100.0)	<0.001
3级以上感染			
第1个疗程	36/59(61.0)	46/62(74.2)	0.191
第2个疗程	20/53(37.8)	18/35(51.4)	0.282
第3个疗程	5/33(15.2)	9/17(52.9)	0.008

注: CAG: 阿克拉霉素、阿糖胞苷、G-CSF; HAG: 高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、G-CSF; MDS: 骨髓增生异常综合征; RAEB: 难治性贫血伴有原始细胞增多

3. 不良反应: 血细胞减少及感染为两组患者最主要的不良反应。治疗过程中DAC组患者粒缺持

讨 论

MDS-RAEB患者多属于相对高危患者,预后较差。既往对于无法进行HSCT的相对高危的RAEB患者多采用AML样强烈化疗方案治疗^[11]。DAC作为一种去甲基化药物,通过抑制DNA甲基转移酶(DNMT1)起到治疗肿瘤的作用,在MDS治疗中显示出较好的疗效,已被批准作为中危-1及以上MDS患者的治疗选择^[1]。

Kantarjian等^[12]比较了DAC及AML样化疗治疗相对高危MDS的疗效,结果表明DAC治疗相对高危MDS患者比AML样化疗有更好的生存优势(中位OS时间分别为22、12个月)和更低的治疗相关死亡率。因此,目前认为标准AML诱导方案治疗相对高危尤其是原始细胞增高的MDS患者生存时间短、不良反应较重,且高龄患者常难以耐受,DAC标准剂量5 d方案是较好选择^[1]。

Steensma等^[2]的多中心临床研究显示,DAC标准剂量5 d方案治疗MDS,CR率为17.0%,ORR为51.0%,中位OS时间为19.4个月。日本、韩国等亚洲国家报道的DAC标准剂量5 d方案治疗MDS,CR率为12.9%~20.6%,ORR为41.2%~55.4%,中位OS时间为17.7个月^[13-14]。我国的一项多中心Ⅲb期临床试验表明,DAC标准剂量5 d方案治疗MDS,CR率为9.8%,ORR为63.3%,中位OS时间为20.6个月^[3]。本研究结果显示,DAC标准剂量5 d方案治疗MDS-RAEB患者的CR率为15.3%,ORR为66.2%,中位OS时间为19.5(95%CI 10.5~28.4)个月,血细胞减少及相关感染为主要的不良反应,其他非血液学不良反应发生率,与文献报道一致。

G-CSF可通过促使G₀期恶性克隆细胞进入G₁期,增加暴露于化疗药物下的时间,促进Ara-C和阿克拉霉素对恶性克隆细胞的促凋亡作用,杀灭恶性细胞克隆^[15-16];低剂量的Ara-C、阿克拉霉素和G-CSF还有诱导恶性细胞分化的作用^[17]。1995年日本学者Yamada等^[18]报道CAG预激方案治疗AML取得较好疗效,随后我们中心亦报道应用改良的CAG方案治疗小样本量的相对高危MDS-RAEB患者,以减轻早期骨髓抑制,并起到诱导分化作用,取得较好的疗效^[5]。国内亦有多中心临床研究表明,HAG方案治疗高危MDS患者CR率为15.1%,ORR为66.3%^[6]。因此,在小剂量Ara-C基础上加用G-CSF,并联合阿克拉霉素或高三尖杉酯碱的预激方案在国内广泛用于治疗相对高危的MDS

患者^[1]。

为了进一步比较DAC或CAG/HAG方案治疗MDS-RAEB患者的疗效和不良反应,本研究我们对同一时期接受上述两种方案治疗的MDS-RAEB患者进行了回顾性分析。两组患者无论是临床特征或IPSS、IPSS-R和WPSS预后分组比较差异均无统计学意义,两组患者的ORR和中位OS时间差异亦均无统计学意义,表明DAC或CAG/HAG方案治疗MDS-RAEB患者的疗效相当。在有效的患者中,CAG/HAG化疗组第1个疗程起效率明显高于DAC组,而DAC组部分患者在第2~3个疗程起效,表明CAG/HAG化疗方案能使患者更快达到缓解。两组患者的不良反应主要是血细胞减少和感染,CAG/HAG组在第1~3个疗程中,3级以上的血细胞减少发生率相似,且明显高于DAC组;而DAC组的血细胞减少和感染主要发生在第1个疗程,且随应用疗程数增加,不良反应逐渐减少。这些,说明DAC和CAG/HAG两组治疗方案的起效模式不同。

总之,本研究初步结果显示DAC标准剂量5 d方案和以小剂量Ara-C为基础的CAG/HAG方案治疗MDS-RAEB的疗效(ORR和中位OS时间)相当。虽然CAG/HAG化疗方案起效更快,但血细胞减少和感染发生率明显高于DAC单药治疗,提示DAC可能更适用于合并症多且体能不良的患者。由于本研究为单中心回顾性分析,结论尚待下一步多中心、前瞻性随机对照临床试验来加以确认。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Wu D, Du X, Jin J, et al. Decitabine for Treatment of Myelodysplastic Syndromes in Chinese Patients: An Open-Label, Phase-3b Study [J]. Adv Ther, 2015, 32(11): 1140-1159. DOI: 10.1007/s12325-015-0263-8.
- [4] 雒雪萍, 徐泽锋, 秦铁军, 等. 地西他滨治疗难治性贫血伴有原始细胞过多的疗效和不良反应与治疗疗程数的关系[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 870-875. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.011.
- [5] 王世宏, 徐泽锋, 杨栋林, 等. CAG方案治疗中高危骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的疗效观察[J]. 临床血液学杂

- 志, 2007, 20(3):131-133.
- [6] 刘红, 何广胜, 吴德沛, 等. HAG 预激方案治疗高危骨髓增生异常综合征的多中心观察[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(10):689-691. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.10.014.
- [7] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 1997, 89(6):2079-2088.
- [8] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2012, 120(12):2454-2465. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
- [9] Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) [J]. Haematologica, 2011, 96 (10): 1433- 1440. DOI: 10.3324/haematol.2011.044602.
- [10] 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(2):419-425. DOI:10.1182/blood-2005-10-4149.
- [11] 肖志坚, 郝玉书. 骨髓增生异常综合征的诊断和治疗[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(1): 61-62.
- [12] Kantarjian HM, O' Brien S, Huang X, et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience [J]. Cancer, 2007, 109 (6): 1133- 1137. DOI: 10.1002/cncr.22508.
- [13] Lee JH, Jang JH, Park J, et al. A prospective multicenter observational study of decitabine treatment in Korean patients with myelodysplastic syndrome [J]. Haematologica, 2011, 96 (10): 1441-1447. DOI: 10.3324/haematol.2011.046078.
- [14] Oki Y, Kondo Y, Yamamoto K, et al. Phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: a multi-center study in Japan[J]. Cancer Sci, 2012, 103(10): 1839-1847. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02386.x.
- [15] te Boekhorst PA, Löwenberg B, Vlastuin M, et al. Enhanced chemosensitivity of clonogenic blasts from patients with acute myeloid leukemia by G-CSF, IL-3 or GM-CSF stimulation [J]. Leukemia, 1993, 7(8):1191-1198.
- [16] Van Der Lely N, De Witte T, Muus P, et al. Prolonged exposure to cytosine arabinoside in the presence of hematopoietic growth factors preferentially kills leukemic versus normal clonogenic cells[J]. Exp Hematol, 1991, 19(4):267-272.
- [17] Ferrero D, Carlesso N, Pregno P, et al. Self-renewal inhibition of acute myeloid leukemia clonogenic cells by biological inducers of differentiation[J]. Leukemia, 1992, 6(2):100-106.
- [18] 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.

(收稿日期:2016-12-19)

(本文编辑:刘爽)

中华医学会血液学分会第十届委员会委员名单

主任委员 王建祥

前任主任委员 黄晓军

候任主任委员 吴德沛

副主任委员 胡豫 邵宗鸿 周道斌 刘启发

常务委员(按姓氏笔画为序) 马 军 方美云 王建祥 王景文 任汉云 刘启发 吴德沛

宋永平 张 曦 张连生 李军民 杨林花 邵宗鸿 陈协群 周剑峰 周道斌

侯 明 侯 健 胡 豫 胡建达 黄 河 黄晓军

委员兼秘书长 肖志坚

委 员(按姓氏笔画为序) 马 军 方美云 牛 挺 王 欣 王建祥 王健民 王景文

付 蓉 白 海 卢英豪 任汉云 江 明 纪春岩 刘 竞 刘 利 刘 林

刘 霆 刘开彦 刘启发 刘卓刚 孙自敏 孙爱宁 朱尊民 吴广胜 吴德沛

宋永平 张 梅 张 曦 张连生 张晓辉 李 娟 李 艳 李 薇 李 骥

李文倩 李军民 苏雁华 杨仁池 杨同华 杨林花 沈建平 肖志坚 邵宗鸿

陈 虎 陈协群 周剑峰 周道斌 金 洁 罗建民 姚红霞 郑 波 侯 明

侯 健 胡 豫 胡建达 赵永强 赵维莅 赵谢兰 徐开林 梁爱斌 黄 河

黄晓军 黄瑞滨 韩艳秋 彭志刚 曾庆曙 谭 荻