

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

雒雪萍 徐泽锋 秦铁军 张悦 张宏丽 方力维
潘丽娟 胡耐博 曲士强 李冰 肖志坚

【摘要】 目的 评估地西他滨治疗骨髓增生异常综合征(MDS)难治性贫血伴有原始细胞过多(RAEB)患者的疗效和不良反应与治疗疗程数的关系。方法 2008年12月至2016年3月中国医学科学院血液病医院MDS诊疗中心共有56例RAEB患者接受了地西他滨 $20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$ 方案治疗,回顾性分析其临床特征、疗效、疗效影响因素及不良反应。结果 RAEB-1 25例,RAEB-2 31例。中位治疗3(1~15)个疗程。总有效[完全缓解(CR)+骨髓完全缓解(mCR)+血液学改善(HI)]率为67.9%(38/56),其中10例(17.8%)CR,8例(14.3%)mCR但无HI,17例(30.4%)mCR同时有HI,3例(5.4%)单纯HI。中位随访7.9(1.0~56.3)个月,中位生存期为21.1(95%CI 16.0~26.1)个月。RAEB-1患者的疗效(总有效率为88.0%)显著优于RAEB-2患者(总有效率为51.6%)($P=0.004$),多因素分析证实其为影响疗效的独立预后因素($OR=6.03$,95%CI 1.39~26.09, $P=0.016$)。地西他滨治疗有效的38例患者中,37例(97.4%)在1~2个疗程起效,25例(65.8%)在2个疗程内达到最佳疗效,37例(97.4%)在4个疗程内达最佳疗效。主要不良反应为3级以上血细胞减少及感染,在治疗早期(第1~2疗程)中较常见,治疗有效后随疗程增加,发生率逐渐下降,其他非血液学不良反应发生率低。结论 地西他滨标准剂量5天方案治疗RAEB疗效肯定。治疗有效患者常在第1~2个疗程起效,4个疗程内达最佳疗效。主要不良反应为血细胞减少及感染,常见于前2个疗程,起效后后续疗程不良反应发生率显著降低。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 地西他滨; 治疗结果; 药物毒性

基金项目:国家自然科学基金(81270585、81370611、81470297、81530008);协和学者与创新团队发展计划

Analysis of the impact of decitabine treatment cycles on efficacy and safety in patients of myelodysplastic syndrome-refractory anemia with excess blasts Luo Xueping, Xu Zefeng, Qin Tiejun, Zhang Yue, Zhang Hongli, Fang Liwei, 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 explore the impact of decitabine treatment cycles on efficacy and adverse events (AEs) in patients of myelodysplastic syndrome-refractory anemia with excess blasts (MDS-RAEB). **Methods** A total of fifty-six patients with MDS-RAEB who received decitabine $20\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ by IV infusion daily for 5 consecutive days every 4 weeks at a single institute in China were enrolled from December 2008 to March 2016. Their clinical features, efficacy, predictors of efficacy and AEs were analyzed retrospectively. **Results** Of the 56 patients enrolled, 25 cases were MDS-RAEB1, another 31 were MDS-RAEB2. A median of 3 cycles (range, 1–15 cycles) were delivered. The overall response rate was 67.9% (10 complete responses, 8 marrow complete responses without hematologic improvement, 17 marrow complete responses with hematologic improvements, and 3 hematologic improvements). With a median follow-up duration of 7.9(1.0–56.3) months, the median overall survival was 21.1(95% CI 16.0–26.1) months. Compared with RAEB-2, RAEB-1 predicted higher overall response rates in a multivariate

analysis. Of the 38 patients who experienced clinical responses, initial responses were detected by the end of two cycles in 37 patients. Twenty-five of the 38 patients who experienced clinical responses had their best response within the first two cycles, and 37 cases of the patients achieved best response by the end of fourth cycles. Grade 3 or 4 cytopenia and infection were the most prevalent AEs, which occurred frequently in the early courses and decreased later, and other non-hematologic AEs were rare. **Conclusion** Decitabine treatment was favorable in patients with MDS-RAEB. In most of the cases, initial responses were observed within 2 cycles, and best response was achieved by the end of 4th cycles. The most common AEs were grade 3 or 4 cytopenia and infection, which were observed frequently in first 2 cycles and decreased later as objective response were achieved.

【Key words】 Myelodysplastic syndrome; Decitabine; Treatment outcome; Drug toxicity

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81270585, 81370611, 81470297, 81530008); Program for Peking Union Medical College Scholars and Innovative Research Team

骨髓增生异常综合征(MDS)是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,特点是髓系细胞发育异常,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(AML)转化^[1]。研究显示,DNA的异常甲基化在MDS发病机制中起重要作用^[2]。地西他滨(Decitabine, DAC)作为一种去甲基化药物,疗效在多项临床试验中得到了肯定^[3-4],现今DAC 20 mg·m⁻²·d⁻¹×5 d是公认治疗MDS的最佳给药方案^[5]。本研究中,我们回顾性分析DAC标准剂量5天方案单药治疗难治性贫血伴有原始细胞过多(RAEB)患者的疗效及不良反应,观察其与DAC治疗临床数的关系及疗效的影响因素,现报道如下。

病例与方法

1. 病例选择: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;②接受地西他滨单药标准剂量5天方案治疗至少1个疗程,并能对其进行疗效及不良反应评价。2008年12月至2016年3月就诊于我院MDS诊疗中心的共56例患者纳入本研究。所有患者均按MDS国际预后积分系统(IPSS)^[6]、修订国际预后积分系统(IPSS-R)^[7]、WHO分型预后积分系统(WPSS)^[8]进行预后分组及细胞遗传学预后分组。

2. 治疗方案: DAC 20 mg·m⁻²·d⁻¹,持续静脉滴注1 h以上,第1~5天,28 d为1个疗程。如果患者出现严重的不良反应(如3级以上感染或骨髓抑制),根据情况适当延迟DAC治疗并给予成分输血、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^[9]。总反应率(ORR)为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、骨髓完全缓解(mCR)、血液学改善(HI)率之和。本研究以患者治疗期间达到的最佳疗效来进行疗效分析。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。

4. 随访:随访时间从疾病确诊后接受治疗之日起,截至2016年4月10日。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,依病历记录和(或)患者家属电话联系加以确认。总生存(OS)时间定义为治疗开始之日起至随访截止日期或患者死亡时间。无进展生存(PFS)时间定义为从治疗开始至疾病进展、复发或患者死亡的时间。

5. 统计学处理:用SPSS 22.0软件进行统计分析。临床特征及疗效采用中位数(范围)、百分率表示。疗效的单因素分析采用卡方检验或Fisher精确概率法,疗效的多因素分析采用二元Logistic回归,生存分析采用Kaplan-Meier对数秩(Log-rank)检验。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:男41例,女15例,男:女=2.7:1,中位年龄58(26~75)岁。初诊时HGB中位数为76(44~171) g/L, ANC中位数为0.72(0.17~8.58) × 10⁹/L, PLT中位数为42.5(1~334) × 10⁹/L。其中50例(89.3%) HGB < 110 g/L, 27例(48.2%)存在红细胞输注依赖; 37例(66.1%) ANC < 1.0 × 10⁹/L; 50例(89.3%) PLT < 100 × 10⁹/L。WHO(2008)分型: 25例(44.6%) RAEB-1, 31例(55.4%) RAEB-2。

1例(1.8%)患者初诊时染色体无可见分裂象无法进行预后分组评估。可评估的55例患者预后分组为:①IPSS预后分组:中危-1组14例(25.0%),中

危-2组32例(57.1%),高危组9例(16.1%);②IPSS-R预后分组:中危组5例(8.9%),高危组21例(37.5%),极高危组29例(51.8%);③WPSS预后分组:中危组4例(7.1%),高危组37例(66.1%),极高危组14例(25.0%);④IPSS细胞遗传学分组:预后好32例(57.1%),预后中等9例(16.1%),预后差14例(25.0%);⑤IPSS-R细胞遗传学分组:预后好32例(57.1%),预后中等10例(17.9%),预后差2例(3.6%),预后非常差11例(19.6%)。

2. 总体疗效分析: DAC中位治疗3(1~15)个疗程。ORR为67.9%(38/56),其中CR 10例(17.8%),mCR但无HI 8例(14.3%),mCR同时有HI 17例(30.4%),单纯HI 3例(5.4%),疾病稳定16例(28.6%),治疗失败2例(3.6%)。

56例患者中,30例(53.6%)经DAC治疗后获得HI,其中1系进步7例(12.5%),2系进步12例(21.4%),3系进步11例(19.6%)。HGB<110 g/L的50例患者中,DAC治疗后24例(48.0%)获得红细胞反应(HI-E);ANC<1.0×10⁹/L的37例患者中,DAC治疗后15例(40.5%)获得中性粒细胞反应(HI-N);PLT<100×10⁹/L的50例患者中,DAC治疗后24例(48.0%)获得血小板反应(HI-P)。

26例治疗前细胞遗传学异常的患者中,完全细胞遗传学缓解5例(19.2%),部分细胞遗传学缓解2例(7.7%),无反应18例(73.1%)。

3. 起效疗程数与最佳疗效疗程数分析:38例有效患者中,26例(68.4%)治疗1个疗程后起效,11例(29.0%)治疗2个疗程后起效,1例(2.6%)治疗3个疗程后起效(图1)。

38例有效患者中,第1个疗程达最佳疗效8例(21.1%),第2个疗程达最佳疗效17例(44.7%),第3个疗程达最佳疗效9例(23.7%),第4个疗程达最佳疗效3例(7.9%),第5个疗程达最佳疗效1例(2.6%)(图2)。

4. 影响疗效因素分析:对年龄是否65岁以上、WHO分型、外周血有无原始细胞、ANC、HGB、PLT、IPSS预后分组、IPSS-R预后分组、WPSS预后分组、IPSS细胞遗传学分组、IPSS-R细胞遗传学分组、LDH是否增高(LDH≥250 U/L)、是否输血依赖及治疗1个疗程后是否获得血小板进步等因素对疗效的影响进行单因素分析。结果示疗效与年龄是否65岁以上($P=0.803$)、ANC($P=0.579$)、HGB($P=0.516$)、PLT($P=1.000$)、IPSS-R预后分组($P=0.436$)、WPSS预后分组($P=1.000$)、IPSS细胞遗传学分组

($P=0.672$)、IPSS-R细胞遗传学分组($P=0.471$)、LDH是否增高($P=0.322$)、是否输血依赖($P=0.184$)之间无明显相关性;而WHO分型、IPSS预后分组、

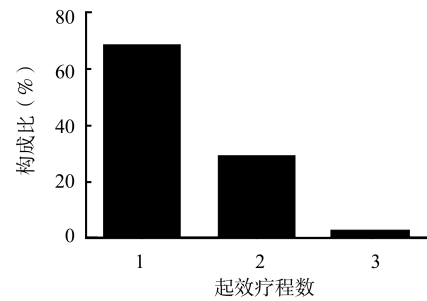


图1 38例地西他滨治疗有效的骨髓增生异常综合征难治性贫血伴有原始细胞过多患者起效疗程分布

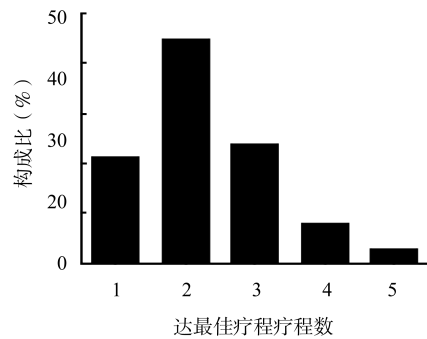


图2 38例地西他滨治疗有效的骨髓增生异常综合征难治性贫血伴有原始细胞过多患者达最佳疗效疗程分布

外周血有无原始细胞及治疗1个疗程后是否获得血小板进步共4个因素对疗效影响显著:RAEB-1组患者ORR高于RAEB-2组(88.0%对51.6%, $P=0.004$);IPSS中危-1组患者ORR高于中危-2组和高危组(分别为85.7%、68.8%、33.3%, $P=0.041$);外周血无原始细胞患者ORR高于有原始细胞者(81.3%对52.4%, $P=0.025$);DAC治疗1个疗程后血小板进步患者ORR高于血小板无进步患者(100.0%对57.5%, $P=0.009$)(表1)。将上述4个因素纳入多因素分析,结果示WHO分型为影响DAC治疗MDS-RAEB患者疗效的独立预后因素($OR=6.03$,95%CI 1.39~26.09, $P=0.016$)(表2)。

5. 不良反应发生率与治疗疗程数关系分析:对患者前6个疗程3级以上血细胞减少及感染发生情况进行分析:第1~6个疗程中,3级以上中性粒细胞减少发生率分别为64.3%、35.3%、19.4%、14.3%、6.3%和25.0%,3级以上贫血发生率分别为21.4%、17.6%、6.5%、4.8%、6.3%和8.3%,3级以上血小板减少发生率分别为42.9%、47.1%、19.4%、14.3%、12.5%和8.3%,3级以上感染发生率分别为62.5%、

表 1 56 例难治性贫血伴有原始细胞(RAEB)过多患者影响地西他滨治疗疗效的单因素分析

临床特征	疗效 [有效例数/总例数(%)]	P值
年龄		0.803
< 65 岁	29/44(65.9)	
≥65 岁	9/12(75.0)	
WHO 分型		0.004
RAEB-1	22/25(88.0)	
RAEB-2	16/31(51.6)	
外周血原始细胞		0.025
有	11/21(52.4)	
无	26/32(81.3)	
ANC		0.579
< 0.8×10 ⁹ /L	22/31(71.0)	
≥0.8×10 ⁹ /L	16/25(64.0)	
HGB		0.516
≥100 g/L	5/7(71.4)	
80~< 100 g/L	11/19(57.9)	
< 80 g/L	22/30(73.3)	
PLT		1.000
≥100×10 ⁹ /L	4/6(66.7)	
50~< 100×10 ⁹ /L	11/16(68.8)	
< 50×10 ⁹ /L	23/34(67.9)	
IPSS 预后分组		0.041
中危-1	12/14(85.7)	
中危-2	22/32(68.8)	
高危	3/9(33.3)	
IPSS-R 预后分组		0.436
中危	4/5(80.0)	
高危	16/21(76.5)	
极高危	17/29(58.6)	
WPSS 预后分组		1.000
中危	3/4(75.0)	
高危	25/37(67.6)	
极高危	9/14(64.3)	
IPSS 细胞遗传学分组		0.672
好(正常,5q-,20q-, -Y)	23/32(71.9)	
中(其他)	5/9(55.6)	
差(复杂,7)	9/14(64.3)	
IPSS-R 细胞遗传学分组		0.471
好	23/32(71.9)	
中	5/10(50.0)	
差	2/2(100.0)	
非常差	7/11(63.6)	
LDH 水平		0.322
< 250 U/L	26/35(74.3)	
≥250 U/L	11/18(61.1)	
输血依赖		0.184
是	16/27(59.3)	
否	22/29(75.9)	
1 个疗程后血小板进步		0.009
是	14/14(100.0)	
否	23/40(57.5)	

注: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;ANC:中性粒细胞绝对值

39.2%、25.8%、23.8%、6.3%和 33.3%。1 个疗程后无患者死亡;第 2 个疗程后,1 例在抑制期因感染死亡,1 例因脑出血死亡。提示第 1~2 个疗程血细胞减少及感染发生率较高,治疗有效的患者 3 个疗程后不良反应发生率明显下降,且随应用疗程数增加,不良反应减少,但第 6 个疗程中性粒细胞减少、感染及贫血发生率较前稍上升(图 3)。

第 1 个疗程发生感染的 35 例患者中,9 例(25.7%)治疗前有发热病史,10 例(28.5%)治疗前 ANC < 0.5×10⁹/L。其他非血液系统不良反应,如转氨酶升高(5.4%)、胆红素升高(3.6%)、恶心(1.9%)均为 1~2 级,经对症治疗后均恢复正常。1 例患者 DAC 治疗期间出现房颤,经对症治疗后好转。

6. 生存分析:全部患者均进行了随访,中位随访 7.9(1.0~56.3)个月,截至 2016 年 4 月 10 日,20 例患者死亡,3 例失访。56 例患者均纳入生存分析,中位 OS 时间为 21.1(95% CI 16.0~26.1)个月(图 4)。1 年 OS 率为 79.0%(95% CI 67.2%~90.8%),2 年 OS 率为 44.0%(95% CI 24.4%~63.6%)。1 年 PFS 率为 63.0%(95% CI 49.3%~76.7%),2 年 PFS 率为 28.0%(95% CI 10.4%~45.6%)。

讨 论

MDS 中的较高危患者,尤其是伴原始细胞增高的患者预后较差^[1]。DAC 因在 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^[10]。作为一种去甲基化药物,DAC 通过抑制 DNA 甲基转移酶 1(DNMT1)达到治疗肿瘤的目的,但不能阻断 DNMT1 的合成,这也从机制上说明 DAC 需要连续治疗^[13]。已有研究表明,DAC 的连续治疗可提高甲基化治疗的有效率并获得更好的疗效^[11-12]。然而,尽管持续给药,仍有部分患者不能从治疗中获益。因此,有必要探讨合适的持续治疗时间,以提高疗效。

西方国家报道的 DAC 标准剂量 5 天方案治疗 MDS,CR 率为 17.0%~39.0%,ORR 为 51.0%~73.0%,中位生存时间为 19.0~19.4 个月^[5,11]。日本、韩国等亚洲国家报道的 CR 率为 12.9%~20.6%,ORR 为 41.2%~55.4%,中位 OS 时间为 17.7 个月^[14-15]。我国一项多中心 III b 期临床试验表明,DAC 标准剂量 5 天方案治疗 MDS 的 CR 率为 9.8%,ORR 为 63.3%,中位生存时间为 20.6 个月^[16]。我们回顾性分析了 DAC 标准剂量 5 天方案治疗 56 例 MDS-RAEB 患者的疗效,结果显示 CR 率为 17.8%,ORR 为 67.9%

表2 56例难治性贫血伴有原始细胞过多(RAEB)患者影响地西他滨治疗疗效的多因素分析

临床特征	OR值	95% CI	P值
WHO分型(RAEB-1/RAEB-2)	6.03	1.39~26.09	0.016
IPSS分组(中危-1/中危-2/高危)	4.90/1.52/1.00	0.28~86.37/0.25~9.32/1.00	0.541
外周血原始细胞(有/无)	3.68	0.98~13.85	0.054
1个疗程后血小板进步(是/否)	> 100	0	0.998

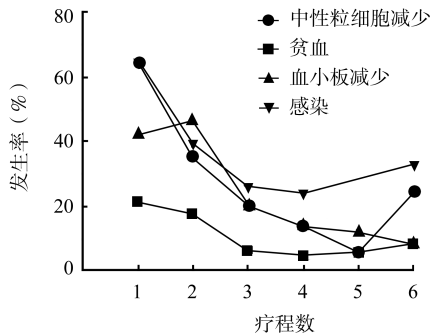


图3 56例骨髓增生异常综合征难治性贫血伴有原始细胞过多患者第1~6个疗程地西他滨治疗后3级以上血细胞减少及感染发生情况

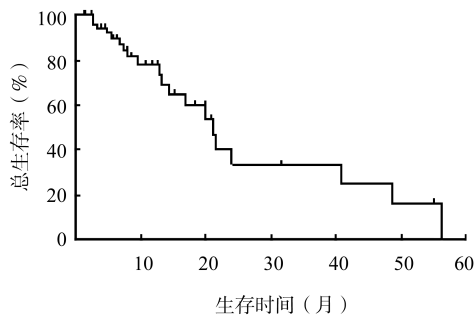


图4 56例骨髓增生异常综合征-难治性贫血伴有原始细胞过多患者地西他滨治疗后总体生存曲线

(CR 10例, mCR 25例, HI 3例), 中位OS时间21.1 (95%CI 16.0~26.1)个月, 与上述文献报道一致。因此, 进一步证实了DAC标准剂量5天方案对我国MDS-RAEB患者有效。

目前的研究表明, 良好的染色体核型、外周血无原始细胞、骨髓原始细胞 < 15%及治疗后早期有血小板反应的患者, 是去甲基化治疗的可能获益人群^[17-19]。本研究中, 单因素分析显示IPSS预后分组、外周血有原始细胞、WHO分型及早期血小板反应是DAC治疗MDS-RAEB疗效的影响因素, 而多因素分析中仅WHO分型为影响DAC治疗MDS-RAEB患者疗效的独立预后因素(OR=6.03, 95%CI 1.39~26.09, P=0.016)。这与国外文献报道的骨髓原始细胞比例可能影响DAC治疗MDS疗效的结果

相近。

Steensma等^[11]的研究显示, 50例取得临床疗效的病例中, 41例(82%)在DAC治疗第2个疗程后起效。Lee等^[14]的研究显示, 56例有效的患者中45例(80.4%)在第2个疗程后起效。我们的研究显示, 有效的38例患者中, 37例(97.4%)在DAC治疗的前2个疗程起效, 其中26例(68.4%)治疗1个疗程后起效, 11例(28.9%)治疗2个疗程后起效。Steensma等^[11]报道54%的患者在第2个疗程达最佳疗效, Jeong等^[17]报道35%的患者在第2个疗程达最佳疗效, 78.4%的患者在第4个疗程达最佳疗效。本组研究中, 65.8%的患者在治疗的前2个疗程达到最佳疗效, 97.4%的患者在前4个疗程达最佳疗效。与既往研究一致。提示治疗有效的患者大多在2个疗程内因此, 如果患者治疗2疗程后出现疾病进展, 可考虑更换方案。治疗有效或无明显证据表明疾病进展的患者, 继续应用DAC方案治疗, 在4个疗程以后可获得较佳的疗效。

本研究我们分析DAC治疗MDS的不良反应发现, 血细胞减少及相关感染为最主要的不良反应, 其他非血液学不良反应低, 与文献^[11,14]报道类似。进一步对DAC治疗MDS前6个疗程不良反应进行分析, 发现3级以上血细胞减少及感染在治疗早期(第1~2个疗程)发生率较高, 第3个疗程后不良反应率明显下降, 且随应用疗程数增加, 不良反应减少。提示DAC治疗起效后, 其骨髓毒性及感染发生率下降。基于MDS为一骨髓衰竭性疾病, 合并症较多, 患者难以耐受反复多次的化疗。另外, 基础研究表明, DAC可降低MDS肿瘤干细胞的自我更新能力^[20], 而对正常造血干细胞有维持及提高自我更新能力的作用^[21]。因此, DAC治疗起效后, 可作为MDS患者的巩固维持治疗。

总之, 本研究进一步证实了DAC标准剂量5天方案治疗MDS-RAEB疗效肯定。DAC治疗有效患者通常在前2个疗程起效, 4个疗程内达最佳疗效。其主要不良反应为血细胞减少及感染, 常见于前2个疗程, 起效后后续疗程不良反应发生率显著降

低。因此,DAS可作为MDS患者,尤其是无条件进行异基因干细胞移植的较高危MDS患者治疗选择之一。本研究为单中心回顾性研究,上述结果有待多中心前瞻性研究进一步证实。

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] Quesnel B, Guillem G, Vereecque R, et al. Methylation of the p15 (INK4b) gene in myelodysplastic syndromes is frequent and acquired during disease progression[J]. Blood, 1998, 91(8): 2985-2990.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low- dose decitabine in higher- risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia [J]. Blood, 2007, 109(1):52-57. doi: 10.1182/blood-2006-05-021162.
- [6] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 1997, 89(6):2079-2088.
- [7] 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.
- [8] Malcovati L, Della PMG, 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.
- [9] 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.
- [10] 肖志坚. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征——规范和探讨在我国的临床应用[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 185-186. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.03.001.
- [11] 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.
- [12] Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes [J]. Cancer, 2011, 117(12):2697-2702. doi: 10.1002/cncr.25774.
- [13] Issa JP, Garcia-Manero G, Giles FJ, et al. Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies [J]. Blood, 2004, 103(5):1635-1640. doi: 10.1182/blood-2003-03-0687.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Jeong SH, Kim YJ, Lee JH, et al. A prospective, multicenter, observational study of long-term decitabine treatment in patients with myelodysplastic syndrome [J]. Oncotarget, 2015, 6(42): 44985-44994. doi: 10.18632/oncotarget.6242.
- [18] Zeidan AM, Lee JW, Prebet T, et al. Platelet count doubling after the first cycle of azacitidine therapy predicts eventual response and survival in patients with myelodysplastic syndromes and oligoblastic acute myeloid leukaemia but does not add to prognostic utility of the revised IPSS [J]. Br J Haematol, 2014, 167(1):62-68. doi: 10.1111/bjh.13008.
- [19] Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine [J]. Blood, 2011, 117(2):403-411. doi: 10.1182/blood-2010-06-289280.
- [20] Tsai HC, Li H, Van Neste L, et al. Transient low doses of DNA-demethylating agents exert durable antitumor effects on hematological and epithelial tumor cells [J]. Cancer Cell, 2012, 21(3):430-446. doi: 10.1016/j.ccr.2011.12.029.
- [21] Hu Z, Negrotto S, Gu X, et al. Decitabine maintains hematopoietic precursor self-renewal by preventing repression of stem cell genes by a differentiation-inducing stimulus [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(6): 1536-1543. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0191.

(收稿日期:2016-07-15)

(本文编辑:刘爽)