

# 超低剂量地西他滨联合 GHA 预激治疗 复发难治性急性髓系白血病疗效研究\*

王芳侠 徐明明 白菊 许雪珠 张扬 王佰言 何爱丽

(西安交通大学第二附属医院血液科, 陕西 西安 710004)

**【摘要】** 目的 探讨超低剂量地西他滨联合高三尖杉酯碱(HHT)、阿糖胞苷(Ara-c)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的 GHA 预激方案治疗复发难治性急性髓系白血病(AML)的临床疗效及其安全性。方法 回顾性分析 2018 年 1 月—2023 年 8 月在我院接受 2 个疗程超低剂量地西他滨联合 GHA 预激方案(具体为:地西他滨 10 mg/d, 静脉滴注, 第 1~5 天; HHT 1 mg/d, 静脉滴注, 第 1~14 天; Ara-c 10 mg, q 12 h, 皮下注射, 第 1~14 天; G-CSF 300  $\mu$ g, 皮下注射, 第 0~14 天)治疗的 28 例复发难治性 AML 患者的临床资料, 评价治疗效果及不良反应。结果 2 疗程后共有 17 例患者获得完全缓解(CR)(60.7%), 6 例获得部分缓解(PR)(21.4%), 总有效率(ORR) 82.1%。26 例(92.9%)患者发生 IV 级骨髓抑制, 中性粒细胞缺乏的比例为 85.7%(24 例), 平均持续时间 7 d(3~14 d); 血小板 $<20\times 10^9/L$ 的比例为 89.3%(25 例), 平均持续时间 8 d(5~17 d)。非血液系统不良反应轻微, 无早期死亡发生。结论 超低剂量地西他滨联合 GHA 预激方案治疗复发难治性 AML 缓解率高, 耐受性好, 可在临床推广应用。

**【关键词】** 地西他滨; 预激; 高三尖杉酯碱; 阿糖胞苷; 急性髓系白血病

**【中图分类号】** R453.9; R733.71 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.11.010

## Efficacy of low-dose decitabine combined with GHA regimen for patients with recurrent and refractory acute myeloid leukemia

WANG Fangxia, XU Mingming, BAI Ju, XU Xuezh, ZHANG Yang, WANG Baiyan, HE Aili

(Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

**【Abstract】** **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of the GHA priming regimen of ultra-low-dose decitabine combined with hypertriglyceridin (HHT), cytarabine (Ara-c), and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the treatment of refractory and relapsed acute myeloid leukaemia (AML). **Methods** A retrospective analysis was performed from January 2018 to August 2023 in our hospital involving 28 patients with refractory and relapsed AML received 2 courses of ultra-low-dose decitabine combined with GHA priming regimen (specifically: decitabine 10 mg/d, intravenous drip, d1-5; HHT, 1 mg/d intravenous drip, d1-14; Ara-c, 10 mg, q12h, subcutaneous injection, d1-14; G-CSF, 300  $\mu$ g, subcutaneous injection, d0-14), and the therapeutic effects and adverse reactions were evaluated. **Results** A total of 17 patients achieved complete remission (CR) (60.7%) and 6 achieved partial remission (PR) (21.4%) after 2 courses of treatment, with an overall effective rate (ORR) of 82.1%. Grade IV myelosuppression occurred in 26 patients (92.9%), with a neutrophil deficiency of 85.7% (24 patients), with a mean duration of 7 days (3 - 14 days); platelets  $<20\times 10^9/L$  were 89.3% (25 patients) with a mean duration of 8 days (5 - 17 days). The non-haematological adverse effects were mild and no early deaths occurred. **Conclusion** Ultra-low-dose decitabine combined with GHA priming regimen for the treatment of refractory and relapsed AML has a high remission rate and is well tolerated, which is worthy of promotion and application.

**【Key words】** Decitabine; G-CSF priming; Homoharringtonine; Cytarabine; Acute myeloid leukemia

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82000162); 西安市科技计划项目(20YXYJ0009-3)

通讯作者: 何爱丽, 教授, 主任医师, E-mail: heaili@xjtu.edu.cn

引用本文: 王芳侠, 徐明明, 白菊, 等. 超低剂量地西他滨联合 GHA 预激治疗复发难治性急性髓系白血病疗效研究[J]. 西部医学, 2024, 36(11):

1610-1614. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.11.010

急性髓系白血病 (Acute myeloid leukemia, AML) 是一类严重危害人类健康的血液恶性肿瘤, 虽然 60%~80% 的患者经诱导治疗后可获得完全缓解 (Complete remission, CR), 但其中 50%~80% 缓解后终将复发并成为难治性 AML<sup>[1]</sup>。而复发难治性 AML 缓解难度大, 生存期短, 治疗棘手。因此, 亟需寻找有效率高且耐受性好的治疗方案<sup>[2]</sup>。随着肿瘤分子生物学的研究进展, 人们意识到 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化等表观遗传学变化在血液肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>, 地西他滨是一种 DNA 甲基化转移酶抑制剂, 可降低 DNA 甲基化水平, 使已沉默的抑癌基因重新表达, 诱导肿瘤细胞向正常细胞分化或凋亡, 起初多应用于高危骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic syndromes, MDS) 的治疗, 现已开始被逐渐用于 AML 的治疗中<sup>[4]</sup>。高三尖杉酯碱 (Homoharringtonine, HHT) 对于 AML 具有良好的效果和安全性<sup>[5-6]</sup>, 既往本中心应用小剂量 GHA [粒细胞集落刺激因子 (Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF), HHT, 阿糖胞苷 (Cytosine arabinoside, Ara-c)] 预激方案治疗复发难治性 AML, 取得了很好的效果<sup>[7-10]</sup>, 因此本研究尝试将去甲基化药物地西他滨与 GHA 方案联合, 考虑到患者的耐受性, 采用了超低剂量地西他滨联合 GHA 预激方案, 现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 1 月—2023 年 8 月我院收治的复发难治性 AML 患者共 28 例。纳入标准: ①具备完整的骨髓细胞形态学、免疫分型、基因检测和细胞遗传学及临床资料, 参照《血液病诊断及疗效标准第 4 版》<sup>[11]</sup> 进行诊断及分型, 并依据《成人 AML (非 M3) 中国诊疗指南 (2017 年版)》<sup>[12]</sup> 进行危险度分层, 依据《复发难治性 AML 中国诊疗指南 (2017 年版)》<sup>[13]</sup> 确诊为复发难治的 AML 患者。②年龄 18~79 岁。③预计生存期超过 3 个月。④体能状态美国东部肿瘤合作组织 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分  $\leq 3$  分。排除标准: ①存在严重心、肝、肺疾病或恶性肿瘤。②存在活动性感染。③无法耐受化疗。

## 1.2 治疗方案

1.2.1 超低剂量地西他滨联合 GHA 预激方案 地西他滨 10 mg/d, 静脉滴注, 第 1~5 天; HHT, 1 mg/d 静脉滴注, 第 1~14 天; Ara-c 10 mg, 12 小时 1 次, 皮下注射, 第 1~14 天; G-CSF 300  $\mu$ g, 皮下注射, 第 0~14 天 (外周血白细胞计数  $> 20 \times 10^9/L$  时停用)。1 疗程结束后复查骨髓穿刺, 未缓解者接受第 2 个疗程化疗, 仍未缓解者, 视为无效, 根据家属意见换用其它治

疗方案或姑息治疗。治疗期间严密观察不良反应, 视具体情况给予抗感染、成分输血等最佳支持治疗。

1.2.2 缓解后巩固治疗 采用上述方案获得 CR 后, 有条件者行造血干细胞移植术。无条件移植者, 如年龄  $> 65$  岁, 应用诱导方案巩固维持治疗; 年龄  $< 60$  岁者, 在诱导方案巩固维持治疗的同时, 间断强化疗, 方案包括: 大剂量或中大剂量 Ara-c、MAE、FLAG、CLAG、IDA 等。

1.2.3 疗效判断 每疗程治疗结束 2 周后复查骨髓判定治疗效果。疗效评价标准参照文献<sup>[11]</sup>, 分为 CR、部分缓解 (Partial remission, PR) 及未缓解 (No remission, NR), 总有效率 (Overall response rate, ORR) = CR + PR。早期死亡是指诱导治疗开始后 8 周之内死亡。不良反应包括骨髓抑制及非血液系统不良反应, 所有不良反应按照常见不良事件通用术语评价标准 (Common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0 版进行报告和分级。

1.2.4 随访 本研究随访至 2023 年 10 月, 中位随访时间 32 个月。

1.3 统计学分析 所有数据均采用 SPSS 24.0 统计软件包处理, 两组比较采用 Fisher's Exact Test; 多组比较采用 Kruskal Wallis Test,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 28 例患者的一般资料及影响缓解的因素分析 男 16 例, 女 12 例; 中位年龄 62 岁 (30~79 岁); FAB 分型: M1 2 例, M2 5 例, M4 9 例, M5 12 例。危险度分级: 低危 11 例, 中危 10 例, 高危 7 例; 复发性 AML 11 例, 难治性 AML 17 例。见表 1。

2.2 临床疗效 28 例患者中, 1 疗程后获 CR 者 12 例, 获 PR 者 8 例, 16 例未获 CR 者接受了第 2 疗程治疗, 5 例获得 CR, 6 例 PR, 5 例仍为 NR, 总 CR 率 60.7%, ORR 82.1%。

2.3 不良反应 所有患者在治疗过程中均出现不同程度的骨髓抑制, 共有 26 例 (92.9%) 发生 IV 级骨髓抑制, 中性粒细胞缺乏症 24 例 (85.7%), 中位持续时间为 7 d (3~14 d), 血小板  $< 20 \times 10^9/L$  的比例为 89% (25 例), 中位持续时间为 8 d (5~17 d)。非血液系统不良反应包括: ①感染。②恶心、呕吐等消化道反应。③肝功损害。未发现肾功能损害及中枢神经系统毒副作用。无早期死亡发生。见表 2。

2.4 随访情况 患者中位随访时间为 32 月 (2~43 月), 中位总生存期 (Overall survival, OS) 为 26 月 (2~36 月), 中位无进展生存期 (Progress free survival, PFS) 为 13 月 (1~32 月)。

表 1 28 例患者的一般资料及影响缓解的因素分析 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 General information and analysis of factors affecting mitigation

项目	n	CR+PR	$\chi^2$	P
性别				1.000 <sup>①</sup>
男	16	13(81.3)		
女	12	10(83.3)		
年龄(岁)				0.639 <sup>①</sup>
$\geq 60$	13	10(76.9)		
$< 60$	15	13(86.7)		
并发症				0.290 <sup>①</sup>
有	9	6(66.7)		
无	19	17(89.5)		
ECOG 评分(分)			3.277	0.194 <sup>②</sup>
1	23	20(87.0)		
2	4	2(50.0)		
3	1	1(100.0)		
FAB 分型			0.588	0.906 <sup>②</sup>
AML-M1	2	2(100.0)		
AML-M2	5	4(80.0)		
AML-M4	9	7(77.8)		
AML-M5	12	10(83.3)		
预后			0.935	0.627 <sup>②</sup>
低危	11	9(81.8)		
中危	10	9(90.0)		
高危	7	5(71.4)		
类型				0.619 <sup>①</sup>
复发	11	10(90.9)		
难治	17	13(76.5)		

注:①两组比较采用 Fisher's Exact Test;②多组比较采用 Kruskal Wallis Test。

表 2 患者在化疗期间的不良反应 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 2 Adverse reactions of patients during chemotherapy

不良反应	分级		
	$\leq 2$	3	4
白细胞减少	0(0.0)	4(14.3)	24(85.7)
血小板减少	0(0.0)	3(10.7)	25(89.3)
感染	3(10.7)	9(32.1)	5(17.9)
恶心/呕吐	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)
脱发	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
粘膜炎	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
腹泻	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝功损害	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)
心脏毒性	1(3.6)	0(0.0)	0(0.0)
肾功异常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神经毒性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

### 3 讨论

目前针对复发难治性 AML 的诸多方案效果仍不能令人满意,文献报道的如 MAE、FLAG、CLAG 等化疗方案 ORR 在 30%左右,OS 持续约 6~9 个月,这些方案对于年龄偏大、体能状态不佳、合并重要脏器基础疾病的复发难治性 AML 患者来说,严重骨髓抑制以及继发的感染、出血等不良事件发生率均较高<sup>[14-15]</sup>,所以亟需寻找耐受性更好的替代方案。

研究证实,G-CSF 可以增加 S 期细胞的比例,与 S 期特异的 Ara-c 之间具有协同作用,基于这一理论,Yamada 等<sup>[16]</sup>首次提出 CAG(阿克拉霉素、Ara-c 和 G-CSF)预激方案,在复发难治及老年 AML 中得到广泛应用并取得了良好的效果<sup>[16-17]</sup>。但阿克拉霉素(Acla)属于蒽环类化疗药物,有一定心脏毒性,为进一步减轻预激方案的毒副作用,本中心率先尝试将 Acla 更换为 HHT,即 GHA 预激方案,并将其应用于复发难治性 AML,取得了较为理想的治疗效果<sup>[7,9-10]</sup>。

去甲基化药物地西他滨自 2006 年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准以来,已被广泛用于 MDS 和 AML 的治疗中<sup>[18]</sup>,但是,地西他滨单药治疗 AML 的疗效并不令人满意,比利时的真实世界报道显示,地西他滨治疗 AML 的中位 OS 和 PFS 分别是 7.3 和 4.1 个月<sup>[19]</sup>。意大利的一项回顾性数据显示<sup>[20]</sup>,老年 AML 患者接受平均 5 个周期地西他滨治疗后 ORR 48%,CR 23%,中位 OS 10 个月。为了提高治疗效果,人们一直在尝试和探索具有协同作用的联合方案。

研究表明,低甲基化状态会增加白血病细胞对 Ara-c 的敏感性,因此地西他滨可以增强 Ara-c 对白血病细胞的杀伤作用<sup>[21]</sup>;HHT 可以通过靶向作用于 SP1/TET1 轴显著下调 DNA 的胞嘧啶羟甲基化(5hmC)水平,证明 HHT 与去甲基化药物之间亦具有协同作用<sup>[22]</sup>;高力教授团队发现,地西他滨联合 G-CSF 可以通过增加 NK 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞而降低 AML 移植后复发率<sup>[23]</sup>;再结合 G-CSF 与 Ara-c 之间具有协同作用的理论,地西他滨、G-CSF、Ara-c、HHT 几种药物之间具有广泛的协同作用,因此,本研究中尝试将地西他滨与 GHA 预激方案联合起来,治疗复发难治性 AML,CR 率 60.7%,ORR 82.1%,效果优于强化疗<sup>[14-15]</sup>,也优于本中心前期应用 GHA 预激方案治疗复发难治性 AML 的效果<sup>[7,9]</sup>,证实这 4 药联合方案在复发难治性 AML 患者中的确具有良好的协同作用。

关于地西他滨的最佳给药剂量一直在探索之中,美国 FDA 批准治疗 MDS 时推荐剂量为 15 mg/m<sup>2</sup>,8 小时 1 次,持续 3 d,严重不良事件发生率 69%,治疗相关死亡率高达 14%<sup>[24]</sup>。对于复发难治性 AML 患者来说,常规剂量的地西他滨往往无法耐受。于是人们开始尝试减量使用,例如 Steensma 等<sup>[25]</sup>的 A-DOPT 研究中,地西他滨为 20 mg/m<sup>2</sup>/d,持续 5 d,但骨髓抑制及感染仍较明显,99 例中有 6 例死亡。于是有了更小剂量的探索,例如 Feng 等<sup>[26]</sup>报道 6 mg/m<sup>2</sup>,连用 10 d,仍有 70%发生 IV 级血液学毒性。基于上述

报道,本研究采用了超低剂量地西他滨(10 mg/d,连用 5 d),最主要的不良反应为骨髓抑制,有 24 例(85.7%)患者发生粒细胞缺乏,17 例(60.7%)继发感染,25 例(89.2%)血小板小于  $20 \times 10^9/L$ ,其中 3 例发生不同程度的皮肤黏膜出血,但经过对症处理后均顺利度过骨髓抑制期,非造血系统并发症少,无 1 例发生早期死亡,表明这种超低剂量地西他滨联合 GHA 预激方案不仅有效,而且毒副作用轻,耐受性好。

目前国内学者在地西他滨联合预激方案时均为联合 CAG 预激方案,Huang 等<sup>[27]</sup>在老年 AML 中使用地西他滨联合 CAG 预激方案,地西他滨 15 mg/ $m^2$ ,连用 5 d,ORR 73.1%,其中 CR 率 59.6%,PR 率 13.5%。能够看到,地西他滨联合预激方案治疗 AML 效果明显优于地西他滨单药及单用预激方案。目前地西他滨联合包含 HHT 的 GHA 预激方案报道较少,在本研究中,超低剂量地西他滨联合 GHA 预激治疗 28 例复发难治 AML 患者,12 例患者 1 疗程后缓解,16 例患者虽然 1 疗程未达到缓解,但骨髓中白血病细胞比例均有不同程度的下降,认为本方案是有一定效果的,因此又给予第 2 疗程治疗,有 5 例患者在第 2 疗程后获得了 CR。总 CR 为 60.7%,ORR 率为 82.1%,高于地西他滨与 CAG 联合的预激方案。对于有条件进行造血干细胞移植的患者,更高的缓解率意味着更大机率获得宝贵的移植机会。对于不能移植的患者,这一联合方案提高了缓解率,改善了患者的生活质量。此外,如何在保证治疗效果的同时,摸索最佳的地西他滨及预激方案的剂量,以最大限度减少不良反应,提高患者的耐受性和依从性,是本课题组下一步的研究方向。

#### 4 结论

超低剂量地西他滨联合 GHA 预激方案治疗复发难治性 AML 缓解率高、毒副反应轻微,耐受性好,可在临床进一步推广应用。

#### 【参考文献】

- [1] VENDITTI A, PICIOCCHI A, CANDONI A, *et al.* GIMEMA AML1310 trial of riskadapted, MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2019, 134(12): 935-945.
- [2] BOSE P, VACHHANI P, CORTES J E. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(3): 17.
- [3] CRUZ-RODRIGUEZ N, COMBITA A L, ZABALETA J. Epigenetics in Hematological Malignancies[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1856: 87-101.
- [4] SANTINI V, LÜBBERT M, WIERZBOWSKA A, *et al.* The Clinical Value of Decitabine Monotherapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(4): 1474-1488.
- [5] MI R, ZHAO J, CHEN L, *et al.* Efficacy and Safety of Homoharringtonine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: A Meta-analysis[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(10): e752-e767.
- [6] LÜ S, WANG J. Homoharringtonine and omacetaxine for myeloid hematological malignancies[J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 2.
- [7] ZHANG W G, WANG F X, CHEN Y X, *et al.* Combination chemotherapy with low-dose cytarabine, homoharringtonine, and granulocyte colony-stimulating factor priming in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(3): 185-188.
- [8] WANG F X, ZHANG W G, HE A L, *et al.* Effect of granulocyte colony-stimulating factor priming combined with low-dose cytarabine and homoharringtonine in higher risk myelodysplastic syndrome patients[J]. *Leuk Res*, 2016, 48: 57-61.
- [9] GU L F, ZHANG W G, WANG F X, *et al.* Low dose of homoharringtonine and cytarabine combined with granulocyte colony-stimulating factor priming on the outcome of relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(6): 997-1003.
- [10] SHEN Y, HE A, WANG F, *et al.* Granulocyte colony stimulating factor priming chemotherapy is more effective than standard chemotherapy as salvage therapy in relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 151(9): 339-344.
- [11] 沈悌,赵永强.血液病诊断及疗效标准(第4版)[M].北京:科学出版社,2018:97-110.
- [12] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J].*中华血液学杂志*,2017,38(3):177-182.
- [13] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版)[J].*中华血液学杂志*,2017,38(3):183-184.
- [14] MIMS A S, BLUM W. Progress in the problem of relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Curr Opin Hematol*, 2019, 26(2): 88-95.
- [15] XU J, LV T T, ZHOU X F, *et al.* Efficacy of common salvage chemotherapy regimens in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(39): e12102.
- [16] 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: 10-14.
- [17] 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.
- [18] SANTINI V, LÜBBERT M, WIERZBOWSKA A, *et al.* The Clinical Value of Decitabine Monotherapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(4): 1474-1488.

- [19] MEERS S, BAILLY B, VANDE BROEK I, *et al.* Real-world data confirming the efficacy and safety of decitabine in acute myeloid leukaemia-results from a retrospective Belgian registry study[J]. *Acta Clin Belg*, 2021, 76(2): 98-105.
- [20] BOCCHIA M, CANDONI A, BORLENGHI E, *et al.* Real-world experience with decitabine as a first-line treatment in 306 elderly acute myeloid leukaemia patients unfit for intensive chemotherapy[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(4): 447-455.
- [21] QIN T, YOUSSEF E M, JELINEK J, *et al.* Effect of cytarabine and decitabine in combination in human leukemic cell lines [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(14): 4225-4232.
- [22] 李晨莹. 高三尖杉酯碱治疗急性髓细胞白血病的 DNA 表观基因组相关分子机制[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [23] GAO L, ZHANG Y, WANG S, *et al.* Effect of rhG-CSF Combined With Decitabine Prophylaxis on Relapse of Patients With High-Risk MRD-Negative AML After HSCT: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4249-4259.
- [24] KANTARJIAN H, ISSA J P, ROSENFELD C S, *et al.* Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes; Results of a phase III randomized study[J]. *Cancer*, 2006, 106(8): 1794-1803.
- [25] STEENSMA D P, BAER M R, SLACK J L, *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.
- [26] FENG R, ZHANG S, LI J T, *et al.* Low-dose decitabine for previously untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy aged 65? years or older; a prospective study based on comprehensive geriatric assessment[J]. *Ther Adv Hematol*, 2023, 14: 20406207231208979.
- [27] HUANG J, HONG M, ZHU Y, *et al.* Decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin is as effective as standard dose chemotherapy in the induction treatment for patients aged from 55 to 69 years old with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(11): 2570-2579.

(收稿日期: 2024-02-28; 修回日期: 2024-09-08; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 1609 页)

- [13] LU C, QIU Y, LU X, *et al.* Synchronous diffuse ganglioneuromatosis and multiple schwannomas of the colon: A case report and literature review[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 733-736.
- [14] THWAY K, FISHER C. Diffuse ganglioneuromatosis in small intestine associated with neurofibromatosis type 1[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2009, 13(1): 50-54.
- [15] TRUFANT J W, GREENE L, COOK D L, *et al.* Colonic ganglioneuromatous polyposis and metastatic adenocarcinoma in the setting of Cowden syndrome: a case report and literature review [J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(4): 601-604.
- [16] SHOUSHA S, SMITH P A. Colonic ganglioneuroma. Report of a case in a patient with neurofibromatosis, multiple colonic adenomas and adenocarcinoma [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1981, 392(1): 105-109.
- [17] KANTER A S, HYMAN N H, LI S C. Ganglioneuromatous polyposis: a premalignant condition. Report of a case and review of the literature[J]. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44(4): 591-593.
- [18] CHAN O T, HAGHIGHI P. Hamartomatous polyps of the colon: ganglioneuromatous, stromal, and lipomatous [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130(10): 1561-1566.

(收稿日期: 2023-09-09; 修回日期: 2024-08-04; 编辑: 刘灵敏)