

Сравнительная эффективность трех и пятидневной схем лечения препаратом децитабин при миелодиспластическом синдроме

Дудина Г.А.¹ Голенков А.К., Митина Т.А.²

¹ГБУЗ МКНЦ ДЗМ

²ГБУЗ Московской области МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского

Резюме: В статье приведены результаты одноцентрового ретроспективного клинического исследования эффективности препарата Децитабина (ингибитора гиперметилирования ДНК) у 52 больных с МДС при использовании 3-х и 5-дневных схем лечения в условиях практического здравоохранения. Анализ зависимости общей выживаемости пациентов от схемы проводимой терапии показал: у пациентов с МДС низкого и промежуточного 1 риска она составила 34 месяца при трех и 30 месяцев при пятидневной схеме терапии. Тогда как у пациентов с более высоким риском прогрессирования 28 и 12 месяцев соответственно. Общая выживаемость в целом по двум группам также различались при 3-х дневной схеме 29 месяцев, при 5 дневной - 20 месяцев. Таким образом, подтверждена вероятность влияния кумулятивной дозы децитабина на улучшение показателей выживаемости. Статистическая обработка результатов выполнялась при помощи статистической программы статистика 6.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, гиперметилирование ДНК, гипометилирующая терапия, децитабин, кумулятивная доза препарата.

Three-day and five-day decitabine regimen comparative efficacy in myelodysplastic syndrome.

Dudina G.A.,¹ Golenkov A.K., Mitina T.A.²

¹ Moscow Clinical Scientific and Practical Center;

² Moscow Regional Clinical Research Institute named after MF Vladimir

Summary: The article presents the results of a single-center retrospective clinical study of decitabine efficacy (DNA hypermethylation inhibitor) in 52 patients with MDS using 3-day and 5-day treatment regimens in the context of practical public health. The patients therapy regimen depending analysis showed that the overall survival in patients with low and intermediate MDS risk was 34 months and 30 months in a three-day and a five-day therapy regimen respectively. Whereas in patients with a higher progression risk it was 28 and 12 months, respectively. The overall survival in general for the two groups also differed: 29 months vs 20 months in the 3-day and 5 days regimen respectively. Thus, the probability of the decitabine cumulative dose effect on the survival rates improvement was confirmed. Statistical analysis was performed by Statistica 6.0.

Key words: myelodysplastic syndrome, DNA hypermethylation, hypomethylating therapy, decitabine, cumulative dose of the drug.

Миелодиспластические синдромы (МДС) – это гетерогенная группа гематологической патологии, возникающей на уровне стволовой гемопоэтической клетки и манифестирующих цитопениями в периферической крови. Морфологически МДС характеризуется признаками дисплазии одной или нескольких клеточных линий в костном мозге [1,2]. Большой вклад в понимание патогенеза и объединение подвариантов МДС внесла эпигеномная концепция, описывающая роль гиперметилирования ДНК и нарушения ацетилирования гистонов в выключении функции генов-онкосупрессоров. Открытие этих механизмов послужило основанием для разработки и внедрения в клиническую практику ингибитора гиперметилирования ДНК децитабина (дакогена). В

результате действия этого препарата происходит реактивация генов онкосупрессоров и восстанавливаются нормальные механизмы клеточной функции. [3,4] Для лечения больных МДС было зарегистрировано две схемы внутривенного введения децитабина в курсовой дозе 135 (трехдневная схема терапии) и 100 мг/м² (пятидневная схема лечения). Доказанная эффективность гипометилирующей терапии при миелодиспластическом синдроме неоднократно публиковалась в различных источниках зарубежной печати [4,5,6,]. В большинстве статей был проведен анализ эффективности 5-дневной схемы лечения децитабином. При этом не всегда оценивались результаты лечения при всех вариантах течения заболевания, длительный прогноз [7, 8]. В России работ, посвященных эффективности патогенетической гипометилирующей терапии очень мало. В 2008 году Голенковым А.К. и соавт. был опубликован первый опыт применения децитабина в России у больных с МДС. В статье приведены результаты клинического исследования эффективности дакогена у 16 больных с МДС. Результаты показали, что после 4-х курсов лечения дакогеном, который вводили по 15 мг/м² в течение 3 суток 3 раза в день в/в, согласно стандартным критериям Cheson B.D et al., получен выраженный клинко-гематологический эффект: полный ответ – 3 человека, частичный ответ не зарегистрирован, стабилизация состояния получена у 1 больного, костномозговая ремиссия – у 4 больных. Медиана длительности ответа без лечения составляла 3,5 месяца. Миелотоксичности препарата, которая бы повлияла на межкурсовой интервал или стала причиной уменьшения дозы препарата, в процессе лечения не выявлено [9].

В 2009 г. и затем в 2012 году Грицаев С.В. и соавт. опубликовали собственные данные применения гипометилирующей терапии децитабином у пациентов с МДС и ХММЛ [10]. Согласно результатам проведенных исследований к факторам повышения частоты общего ответа на терапию децитабином относятся тщательный клинко-лабораторный мониторинг, адекватная сопроводительная терапия, соблюдение условий выбранной схемы с коррекцией дозы и интервалов по показателям крови и костного мозга, разумное упорство врача в достижении намеченной цели (проведение не менее 4–6 курсов до оценки ответа). К сожалению, опубликованных данных опыта применения децитабина для лечения МДС в условиях практического российского здравоохранения недостаточно.

Таким образом, несмотря на обнаружение многочисленных патогенетических маркеров, обуславливающих риск прогрессирования заболевания в острый лейкоз [11], доказанную эффективность гипометилирующей терапии, проблема усовершенствования схем лечения, оценка сравнительной эффективности различных режимов введения препарата в рамках условий работы гематологических отделений, а не международных клинических ис-

следований с жесткими критериями включения пациентов, представляется нам крайне актуальной

Цель работы: изучение сравнительной клинической эффективности гипометилирующей терапии децитабином у пациентов с МДС при использовании 3х и 5дневных схем лечения. Оценивая эффективность лечения, изучали возможность восстановления нарушенных функций костного мозга, восстановление соматической декомпенсации, наличие осложнений течения заболевания в зависимости от дозы и режима введения препарата

Материалы и методы: Под нашим наблюдением находился 51 пациент с миелодиспластическим синдромом. В возрасте от 43 до 82 лет. Средний возраст составил 68 лет. Верификация диагноза выполнялась в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной ткани ВОЗ 2008 г. Риск прогрессирования в ОЛ определялся с использованием международной шкалы IPSS. Вариант миелодиспластического синдрома базировался на следующих показателях: количестве бластных клеток в костном мозге, цитопеническим синдроме (представленном в 1, 2 или 3-х ростках кроветворения), изменениях кариотипа. Для изучения изменений кариотипа выполнялся стандартный GTG-метод с исследованием не менее 20 метафаз. Предшествующая терапия цитозаром в дозе 15-10 мг/м² проведена 9 больным, химиотерапевтического лечения ранее не получали 42 пациента (табл. №1)

Таблица № 1 Характеристика больных МДС, получавших лечение децитабином (51 человек)

Вариант МДС	Кол-во пациентов	Первичные пациенты	Предшествующая терапия цитозаром
МДС низкого риска	12	12	0
МДС промежуточного 1 риска	9	7	2
МДС промежуточного 2 риска	19	14	5
МДС высокого риска	11	9	2
ИТОГО	51	42	9

Для статистической обработки полученных результатов трех и пяти дневной схем лечения, каждая группа была поделена на две подгруппы: I подгруппа - пациенты низкого и промежуточного 1 риска, и II подгруппа - пациенты промежуточного 2 и высокого риска.

Эффективность терапии оценивалась согласно международным критериям Cheson B.D. после проведения 4-х курсов лечения

Результаты:

Диагноз миелодиспластического синдрома устанавливался на наличии анемического синдрома часто в сочетании с лейкопенией, реже тромбоцитопенией. Среди эритроцитов определялись как микро- так и макроциты, пойкилоцитоз. Нейтрофилы характеризовались изменением сегментированности ядер, наличием пельгероидных форм. Дисплазия тромбоцитов заключалась в появлении гигантских и аномальных форм. Их способность к агрегации снижалась. При анализе результатов миелограммы отмечалось резкое уменьшение до 5-10%, либо расширение красного ростка с характерными мегалобластоидными чертами кроветворения. В гранулоцитарном ростке выявлялись те же изменения клеток, что и у нейтрофилов периферической крови. Среди мегакариоцитов признаки дисплазии заключались в появлении как гигантских, так и мелких одно-двухядерных форм. Количество бластных клеток в костном мозге колебалось от 1,2% до 19%. Цитогенетическое исследование костного мозга проведено всем пациентам.

(табл. №2)

Таблица №2 Результаты цитогенетических исследований 51 пациента МДС

Исследовано	Нормальный кариотип	–Y	del (7q),	двойные поломк и	del (5q)	del(20q)	Комплексное изменение кариотипа
51	27	3	2	5	4	2	8

Отсутствие изменений кариотипа выявлено у 27 больных. У 20 пациентов обнаружены следующие цитогенетические аномалии : у 3 (минусY) , у 2-х del (7q), у 4 - делеция 5 q, del(20q) – у 2-х, у 5 человек выявлены двойные поломки и у 8 –комплексные

изменения кариотипа. Клональные изменения кариотипа определялись в 35-90% проанализированных клеток.

Таким образом, у 12 пациентов выявлен МДС низкого риска. У 14 диагностирован МДС промежуточного 1 риска, у 10 – промежуточного 2, и у 15- МДС высокого риска.

Из 51 пациента более 4 курсами гипометилирующей терапии пролечено 42 человека 8 больных прекратили лечение спустя 1-2 курса терапии из-за прогрессии заболевания.

1 группа больных (n= 20 пациентов) получала децитабин в дозе 15мг\м² каждые 8 часов путем непрерывной 3-часовой инфузии в течение 3 дней. Суммарная доза препарата за 1 цикл лечения составляла 135 мг/м². За время наблюдения всего проведено от 2 до 26 циклов. Среднее количество 14.

Вторая группа пациентов (n=22) лечилась 5 дневной схемой лечения. В дозе 20 мг\м² с 1 по 5 день. Суммарная доза препарата за 1 цикл — 100 мг/м². Всего проведено от 1 до 18 циклов лечения. Среднее количество 12.

Проведение 1-2 циклов лечения не зависимо от схемы не давали сколь значимых изменений клеточного состава крови и костного мозга. Уровень гемоглобина повышался на фоне гемотрансфузионной терапии. Отсутствие изменения уровня гемоглобина, тромбоцитов, количества бластных клеток в костном мозге свидетельствует о недостаточной дозе децитабина после проведения 1-2 курсов лечения для оказания клинического эффекта

Таблица №3 Клиническая характеристика (кумулятивный эффект) у 20 больных, получивших четыре 3-дневных курса лечения децитабином

Этапы лечения	Гемоглобин г/л	Тромбоциты 10 ⁹	Лейкоциты 10 ⁹	Кол-во трансфузий эритроцитной массы, дозы	% бластных клеток в костном мозге
До лечения 1-я подгруппа больных (7 чел)	59,2 ± 7,1	79,6 ± 10,3	4,6±1.2	4	4,3 ± 0,7
После лечения 1 подгруппа	86,8±3.7	121,6±3.5	4.2±0,8	3	2,4 ± 0,3
	p>0,05	p>0,05			

До лечения 2-я подгруппа больных (13 чел)	70,0 ± 5,2	70,6 ± 7,2	5,9±1.5	4	15,4 ± 2,1
После лечения 2 подгруппа	103,2 ± 5,3	136,3 ± 3,2	3,5±1.2	2	3,4 ± 0,8
	p=0.05	p<0,001			p<0,01

При оценке ответа 4 -х циклов терапии децитабином 3-х дневной схемы лечения (Таб№3) получены следующие результаты: у пациентов низкого и промежуточного 1 риска (подгруппа 1) статистически достоверных изменений клеточного состава крови не получено. Однако, отмечена очевидная тенденция в виде повышения уровня гемоглобина, тромбоцитов после 4 курсов гипометилирующей терапии. У пациентов 2 подгруппы (промежуточного 1 и высокого риска до начала лечения средний уровень гемоглобина составил 70,0±5,2 г/л. После проведения 3-4 курсов – 103,2±5,3 г/л (p=0,05). Количество тромбоцитов в гемограмме увеличилось с $70,6 \pm 7,2 \times 10^9$ до $136,3 \pm 3,2 \times 10^9$ (p<0,001). Отмечено также снижение бластных клеток в костном мозге с первоначальных 15,4±2,1% до 3,4±0,8% (p<0,01) после проведения 4 курса. При этом, количество трансфузий эритроцитарной массы уменьшилось в среднем с 4 до 2 доз, что свидетельствовало об отсутствии прямой корреляционной зависимости повышения уровня гемоглобина на фоне лечения от дозы перелитой эритроцитарной массы.

Таблица№4. Клиническая характеристика (кумулятивный эффект) у 22 больных, получивших четыре 5-дневных курса лечения децитабином

Этапы лечения	Гемоглобин	Тромбоциты	Лейкоциты	Кол-во трансфузий эритро­массы, дозы	% бластных клеток в костном мозге
До лечения 1-я	63,3 ± 8,1	89,6 ± 13,1	5,4	5	3,8 ± 2,1

подгруппа больных (10 чел.)					
После лечения 1-я подгруппа	96,4 ± 5,2	112,6 ± 3,5	4,0	4	2,9 ± 0,8
Р	P>0,05	P>0,05			P>0,05
До лечения 11 подгруппа (12 чел.)	71,2 ± 6,2	78,1 ± 7,1	3,9	4	12,4 ± 6,3
После лечения 11-я подгруппа больных	92,3 ± 4,1	98,4 ± 10,2	3,2	2	7,1 ± 2,7
	P>0,05	P>0,05			

При анализе клинического ответа децитабина (таблица № 4) после проведения 4 курсов пятидневной схемы лечения установлено: повышение уровня гемоглобина в 1 подгруппе с 63.3 до 96.4 г/л, при сохраняющейся гемотрансфузионной зависимости, увеличение количества тромбоцитов с $89,6 \pm 13,1$ до $112,6 \pm 3,5 \times 10^9$ Тогда как во второй подгруппе изменения гемоглобина с $71,2 \pm 6,2$ до $92,3 \pm 4,1$ г/л. Процент бластных клеток уменьшился с $12,4 \pm 2,3$ до $7,1 \pm 2,7$ %.

Таблица №5. Наиболее частые побочные эффекты при применении децитабина (4 курсов)

	3-дневная схема	5-дневная схема
Пневмония	4(20%)	1(6%)
Инфекция верхних дыхательных путей	6(30%)	2(11%)
Грибковая инфекция	6(30%)	1(6%)
Абсцессы мягких тканей	2(14%)	0
Herpes simplex	3(15%)	1(6%)
Herpes zoster	2(14%)	0
Мерцательная аритмия	2(14%)	1(6%)

Как видно, из результатов таблицы №5 самыми частыми негематологическими побочными эффектами (в основном при проведении 1-2-го курсов лечения) были

инфекции верхних дыхательных путей – у 10 человек (50%) при лечении 3-хдневной и 3 человека (17%) 5 дневной схемой лечения. Грибковые инфекции 6(30%) при трехдневном режиме введения, 1(6%) при 5-дневном. Катаральные явления рото-носоглотки требовали назначения антибактериальной терапии в сочетании с противогрибковыми препаратами в течение 3-7 дней. Herpes simplex с локальным поражением кожи ягодиц выявлен у 1 пациента. Проведен курс ацикловиrom и далее 2 профилактических курса лечения препаратом. У 2-х больных проведение 1 курса трехдневным протоколом осложнилось некротическим поражением геморроидальных узлов в 1 случае и флегмоной нижней конечности во втором, на фоне выраженной цитопении. Проведено хирургическое иссечение некротических тканей с последующим назначением антибактериальной терапии. При проведении 3-4-го курсов лечения серьезных побочных эффектов, осложнений отмечено не было. За время лечения не отмечено побочных эффектов, потребовавших удлинения межкурсовых интервалов более, чем на 1 неделю или редукции дозы препарата. Таким образом, отмечена значительно более высокое качество жизни пациентов стратифицированных в группу пятидневной схемы гипометилирующей терапии.

Таблица №6. Уровень ответа на децитабин у пациентов с низким и промежуточным 1 риском

Уровень ответа	3-дневная схема (7больных)	5-дневная схема (10 больных)
Полный ответ (ПО)	1	0
Частичный ответ (ЧО)	3	1
Гематологическое улучшение (ГУ)	2	2
Общая частота (ПО+ЧО+ГУ)	6	3
Трансформация в острый лейкоз	0	2

При оценке эффективности терапии согласно международным критериям Cheson B.D после проведения 4-х курсов лечения пациенты 1 подгруппы. Общий ответ составил 6 человек при трехдневной схеме и 3 человека при 5дневной схеме гипометилирующей терапии.

При анализе эффективности лечения пациентов промежуточного 2 и высокого риска (таблица №6) Частота ПО была также выше при трехдневной схеме лечения (общий ответ составил 13 человек против 7 человек при пятидневной схеме терапии

Таблица №6. Уровень ответа на децитабин у пациентов с промежуточным 2 и высоким риском

Уровень ответа	3-дневная схема (13 больных)	5-дневная схема (12 больных)
Полный ответ (ПО)	2	1
Частичный ответ (ЧО)	5	3
Гематологическое улучшение (ГУ)	6	3
Общая частота (ПО+ЧО+ГУ)	13	7
Трансформация в острый лейкоз	2	3

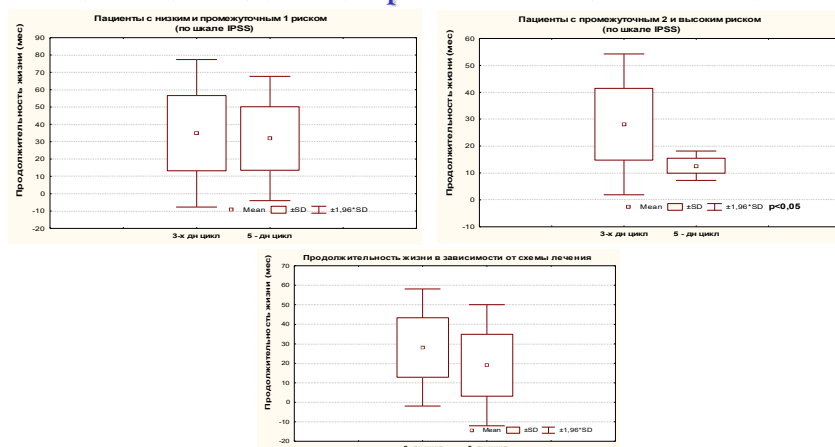
Дальнейшая тактика лечения после проведения 3-4 курсов лечения гипометилирующим препаратами определялась вариантом гематологического ответа.

Пациенты низкого и промежуточного риска, в случае сохраняющейся гемотрансфузионной зависимости после проведения 4 курса, лечение децитабином прекращали. Назначалась симптоматическое лечение препаратами эритропоэтинового ряда и компонентами крови. Пациенты более высокого риска, продолжали получать гипометилирующую терапию в случае отсутствия трансформации в острый лейкоз с увеличением межкурсовых интервалов до 8 недель. Медиана длительности ответа на децитабин в случае прекращения лечения составили в среднем 8 месяцев .

Сколь значимую зависимость длительности жизни от варианта полученного ответа в случае успешного лечения подтверждено не было.

Рисунок №1

Анализ продолжительности жизни пациентов в зависимости от риска и схемы лечения



Анализ зависимости продолжительности жизни пациентов с момента начала лечения от варианта заболевания, риска прогрессирования в острый лейкоз и схемы лечения (рисунок №1) показал : у пациентов низкого и промежуточного 1 она составила 34 месяца при трех и 30 месяцев при пятидневной схеме терапии. Тогда как у пациентов с более высоким риском 28 и 12 соответственно. Продолжительность жизни в целом по двум группам также различались при 3-х дневной схеме 29 месяцев . при 5 дневной 20 месяцев. Статистическая обработка результатов выполнялась при помощи статистической программы статистика 6.Продолжая выяснение зависимости продолжительности жизни от кумулятивной дозы препарата мы определили среднюю кумулятивную дозу препарата за время лечения она составила 1512 мг.

Таблица №7. Зависимость продолжительности жизни от кумулятивной дозы препарата децитабина

Средняя кумулятивная доза	Количество больных	Группы в зависимости от средней дозы	Продолжительность жизни	% с высоким риском	% 3-х и 5-дневных схем лечения
1512 ± 524 мг	30	2815 ± 1020 мг	29,5 ± 8,4	16 пациентов	87% с 3-дневной схемой
	21	925 ± 286 мг	11,2 ± 3,2	17 пациентов	84% с 5-дневной

					схемой
			P < 0,05		

В зависимости от средней дозы пациенты поделились на две группы с кумулятивной дозой выше среднее она равнялась 2815 мг и ниже средней 965 мг. При этом оказалась, что продолжительность жизни в двух группах статистически достоверно различается. 1 группа 29.5 мес +8,4 и вторая группа 11.2 мес. Причем количество больных высокого риска было приблизительно сопоставимо в каждой группе. В то время как вышесредней дозу препарата получили 87 больных на 3 дневном цикле лечения, и ниже средней 84 %. Таким образом, подтверждается вероятность влияния кумулятивной дозы децитабина на улучшение показателей выживаемости (табл.№7)

Обсуждение:

В течение многих лет для пациентов с диагностированным МДС было мало привлекательных вариантов лечения, не считая симптоматической или паллиативной терапии. [12, 13]. Только для небольшого количества молодых пациентов с хорошим общим состоянием и наличием донора с соответствующим лейкоцитарным антигеном HLA подходила трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток. Схемы химиотерапии, аналогичные тем, что назначают пациентам с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), в основном слишком токсичны для рутинного применения у пожилых пациентов с МДС (средний возраст установления диагноза 65 лет), причем у многих пациентов после столь агрессивной цитостатической терапии больше никогда не восстанавливается гемопоэз. [14]. Децитабин клинически эффективен для лечения больных МДС, обеспечивает гипометилирующий эффект и увеличивает срок до развития ОМЛ или до смерти. Эффект может усиливаться при удлинении срока лечения и, как показала, наша работа увеличении кумулятивной дозы введения. Благодаря этому децитабин является эффективным препаратом для лечения гематологических новообразований и обладает высоким терапевтическим потенциалом в отношении МДС. [15]. С практической точки зрения данной работой мы смогли ответить на целый ряд важных клинических вопросов, касающиеся применения ингибиторов гиперметиляции у пациентов с МДС. Важно соблюдать схему лечения и лечить пациента каждые 4 - 6 недель, даже если показатели крови не восстановились после предыдущего курса лечения. Трехдневная схема лечения обладает более высоким потенциалом противопухолевого действия. Данные нашего исследования, не противоречат тактики клиницистов, которые не ждут полного восстановления нормальных показателей крови, прежде чем начать следующий курс лечения, но отказываются от этого лечения, если есть четкие признаки аплазии костного мозга. [16]. Среднее время ответа при при-

менении децитабина в опубликованных исследованиях находится между третьим и шестым курсами, и более поздняя реакция у пациентов является достаточно мало вероятной [17]. При введении децитабина 75% пациентов реагируют после четырех курсов, и 90% пациентов – после шести курсов. Необходимость прохождения клетками клеточного цикла прежде, чем эпигенетические модификации, индуцированные этими препаратами, производят некоторый эффект, позволяет предположить, что для большинства пациентов, вероятно, необходимо продолжительное лечение [18].

На сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов. Следует ли при поддерживающей терапии или во время индукции ремиссии сокращать дозу у пациентов с неполным восстановлением показателей крови? Какова оптимальная схема приема этих препаратов, и можно ли их комбинировать с другими препаратами? Роль комбинированной терапии, особенно с другими эпигенетически-модифицирующими агентами, в настоящее время изучается в ряде клинических исследований. Наконец, есть ли место децитабину в поддержании ремиссии после индукции ремиссии у пациентов с ОМЛ и после трансплантации стволовых клеток? Для получения ответа на эти вопросы необходимо продолжить поиск оптимальной дозы и режима введения препарата в условиях работы практического здравоохранения.

Выводы: проведенное исследование показало, что децитабин (ингибитор метилирования ДНК) оказывает положительный клинико-гематологический эффект при лечении больных МДС. Гематологический эффект заключается в уменьшении количества бластных клеток в костном мозге, восстановлении количества эритроцитов и тромбоцитов, уменьшении гемотрансфузионной зависимости.

Анализ зависимости продолжительности жизни пациентов с момента начала лечения зависит от схемы лечения : у пациентов низкого и промежуточного I она составила 34 месяца при трех и 30 месяцев при пятидневной схеме терапии. Тогда как у пациентов с более высоким риском 28 и 12 соответственно. Продолжительность жизни в целом по двум группам также различались при 3-х дневной схеме 29 месяцев. при 5 дневной 20 месяцев. Таким образом, результаты данной работы подтверждают вероятность влияния кумулятивной дозы децитабина на улучшение показателей выживаемости.

Литература

1. Dick de Vos, Wendy van Overveld. Decitabine: a historical review of the development of an epigenetic drug. *Ann Hematol* (2005) 84; 3-8.
2. Hagop M. Kantarjian, Jean-Pierre J. Issa, Craig S. Rosenfeld et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. *Cancer*, 2006; 106; 1794-80.

3. Hagop M. Kantarjian, Susan O'Brein, Jianqin Shan et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer*, 2007; 109: 265-73.
4. Hagop M. Kantarjian, Susan O'Brein, Xuelin Huang, et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 2007; 109: 1133-7.
5. Schanz J., Tüchler H., Solé F. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30(8):820–9.
6. Al-Ameri A., Cherry M., Garcia-Manero G., Quintás-Cardama A. Standard therapy for patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(4):303–13.
7. Kantarjian H., Issa J.P., Rosenfeld C.S. et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. Results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106: 1794–803.
8. 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
9. Голенков А.К., Дудина Г.А. , и соавт Клиническая эффективность Дакогена при миелодиспластическом синдроме. *Онкогематология* №4 2008 36-38.
10. Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М., Шихбабаева Д.И. и др. Опыт применения дакогена для лечения больных миелодиспластическим синдромом и хроническим миеломоноцитарным лейкозом. *Онкогематология* 2009; 2: 28–34.1.
11. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И., Аксенова В.Ю., Петрова Е.В., и соав. Децитабин :уроки, извлеченные из опыта лечения больных с миелоидными опухолями *Клиническая онкогематология* том5 №3 2012 225-231
12. Bryan J., Kantarjian H., Garcia-Manero G., Jabbour E. Pharmacokinetic evaluation of decitabine for the treatment of leukemia. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2011; 7: 661–72.
13. Danilov A.V., Relias V., Feeney D.M., Miller K.B. Decitabine is an effective treatment of idiopathic myelofibrosis. *Br. J. Haemat.* 2009; 145: 131–46.
14. Saba H.I. Decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Ther Clin. Risk Manag.* 2007; 3: 807–17.
15. Kantarjian H.M., O'Brien S., Shan J. et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer* 2007; 109: 265–73.

16. Troy JD, Atallah E, Geyer JT, Saber W. Myelodysplastic syndromes in the United States: an update for clinicians. *Ann Med.* 2014; 46(5): 283-289.
17. David P. Steensma, Maria R. Baer, James L. Slack, Rena Buckstein, Lucy A. Godley, Guillermo Garcia-Manero, Multicenter Study of Decitabine Administered Daily for 5 Days Every 18 Weeks to Adults With Myelodysplastic Syndromes: The Alternative Dosing for Outpatient Treatment (ADOPT) Trial *Journal of Clinical Oncology* 3 Number 23 August 10 2009 3842-48