

# 地西他滨在骨髓增生异常综合征治疗中的应用进展

崔玉姣

同济大学附属东方医院胶州医院肿瘤血液科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月7日; 录用日期: 2024年5月1日; 发布日期: 2024年5月8日

## 摘要

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病, 随着表观遗传学的深入研究, 发现DNA异常甲基化在MDS的整个疾病过程中起着重要作用。地西他滨(decitabine, DAC)作为去甲基化药物的代表性药物, 目前已经广泛应用于MDS的治疗中, 本文就DAC在MDS治疗中的应用进展做一综述。

## 关键词

地西他滨, 骨髓增生异常综合征, 去甲基化, 应用进展

## Research Progress of Decitabine in Myelodysplastic Syndromes

Yujiao Cui

Jiaozhou Branch of Shanghai East Hospital Tongji University Hematology and Oncology, Qingdao Shandong

Received: Apr. 7<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 1<sup>st</sup>, 2024; published: May 8<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of myeloid clonal diseases originating from hematopoietic stem cells. With the in-depth study of epigenetics, it has been found that abnormal DNA methylation plays an important role in the whole disease process of MDS. Decitabine (DAC), as a representative hypomethylating agent, has been widely used in the treatment of MDS. This article reviews the application progress of DAC in the treatment of MDS.

## Keywords

Decitabine, Myelodysplastic Syndrome, Demethylation, Application Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,表现为骨髓无效造血、一系或多系血细胞减少以及高风险向急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化的特点[1]。随着表观遗传学的深入研究,发现 DNA 甲基化在 MDS 的整个疾病过程中占据重要位置[2]。DNA 甲基化的关键步骤涉及 DNA 甲基化转移酶(DNMT),该酶将甲基从 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)转移到 5 胞嘧啶环的位置,使 CpG 岛上该部位的 5 碳端胞嘧啶变为甲基胞嘧啶,导致基因转录失活,进一步抑制抑癌基因等的表达[3]。而去甲基化药物可通过抑制 DNMT,使 DNA 去甲基化,最终达到使沉默的抑癌基因重新表达,达到杀灭肿瘤细胞的目的[4]。

目前美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准去甲基化药物阿扎胞苷(azacitidine, AZA)与地西他滨(decitabine, DAC)应用于 MDS 的临床治疗。DAC 自 2009 年 8 月在我国上市,逐步被应用于 MDS 的治疗。本文就 DAC 治疗 MDS 的作用机制、应用进展(疗效比较、最佳剂量及疗程等)做一综述。

## 2. DAC 的作用机制

DAC 为胞嘧啶核苷类似物,可作用于 DNA 并以共价蛋白-DNA 加合物的形式捕获 DNMT,直接抑制 DNMT,逆转 CpG 岛上异常的 DNA 甲基化,重新恢复沉默的抑癌基因的活性,抑制肿瘤生长[5]。DAC 具有双重抗肿瘤机制:低浓度时具有去甲基化作用,可促使 DNMT 失活,使抑癌基因重新表达,而高浓度时,具有细胞毒作用,可抑制 DNA 合成,从而诱导细胞死亡[6] [7]。

## 3. DAC 在 MDS 治疗中的疗效比较

### 3.1. DAC 与传统支持治疗的疗效对比

KANTARJIAN 等[8]在 2006 年进行的一项 III 期临床试验,主要比较 DAC 与传统支持治疗(best supportive care, BSC)在 MDS 中的疗效。选取 170 名 IPSS > 0.5 分的初治 MDS 患者,89 名给予 DAC (15 mg/m<sup>2</sup>·d,连用 3 天,6 周 1 疗程)治疗,81 名给予 BSC, DAC 组总有效率(Overall response rate, ORR) = 完全缓解(CR) + 部分缓解(PR)明显高于 BSC 组,而且 DAC 组患者向 AML 转化或进展至死亡的时间优于 BSC 组(12.1 个月 vs 7.8 个月)。同时在 DAC 组中, DAC 治疗有效的患者中位生存期为 23.5 month,明显高于 DAC 治疗无效的患者(13.7 month)。2011 年欧洲的一项对年龄 > 60 岁且不适合强化疗的中高危老年 MDS 患者进行 DAC 与 BSC 的疗效对比的 III 期临床试验[9],共纳入 223 名符合条件的患者,分别给予小剂量 DAC 与支持治疗。地西他滨组与 BSC 组的最佳反应分别如下:完全反应(13% vs 0%),部分反应(6% vs 0%),血液学改善(15% vs 2%),疾病稳定(14% vs 22%), DAC 组与 BSC 组相比,无进展生存期(PFS)延长(中位 PFS,分别为 6.6 month vs 3.0 month),但总生存时间(Overall survival, OS)之间的差异无统计学意义(中位 OS,分别为 10.1 month vs 8.5 month; P = 0.38)。

### 3.2. DAC 与传统化疗的疗效对比

KANTAR 等[10]对分别接受 DAC 和强烈化疗治疗的中高危 MDS 患者之间进行了生存优势比较,结果显示: DAC 组的中位生存期为 22 个月,强烈化疗组为 12 个月; DAC 组的 6 周及 3 个月的死亡率均明显低于强烈化疗组(3% vs 13%; 7% vs 23%)。同时该研究比较了两个年龄段不同治疗方案间的生存差异: 年龄  $\geq 60$  岁的患者, DAC 组的 2 年生存率为 40%, 而强烈化疗组的 2 年生存率仅为 20%; 对于年龄  $< 60$  岁的患者, DAC 组的 2 年生存率更是明显高于强烈化疗组(63% vs 32%), 该研究的结果表明: 对于不同年龄段患者, DAC 组 2 年生存率均明显高于强烈化疗组, 展现了明显的生存优势。但国内 WU 等[11]进行的比较 DAC (20 mg/m<sup>2</sup>·d, 连用 5 天)与 CHG 方案(阿糖胞苷 25 mg/d 静脉滴注; 高三尖杉酯碱 1 mg/d 静脉滴注; 粒细胞集落刺激因子 300  $\mu$ g/d 皮下注射)治疗高危 MDS 的回顾性研究发现, 两组之间的 CR、ORR、OS、PFS 均无明显差异, 该结果与国内的另一项研究相似[12]。在染色体核型较差的患者中, DAC 组的 CR 高于 CHG 组(58.8% vs 7.7%), 而 23 名 DAC 治疗失败的患者改用 CHG 方案治疗, 5 名获得完全 CR; 2 名 CHG 治疗失败的患者中, 1 名改用 DAC 治疗后获得 CR。DAC 与传统化疗对于 MDS 治疗均有显著的效果, 对于核型较差的 MDS 患者 DAC 可能更具有优势, 高危 MDS 患者两种治疗方案效果相当。

### 3.3. DAC 联合化疗与 DAC 单药治疗的疗效对比

既往研究显示 DAC 单药治疗中高危 MDS 的有效率仅为 17%~34% [8] [9]。受 20 世纪 50、60 年代的儿童急性淋巴细胞白血病“全面治疗”研究的启发: 没有重叠毒性且具有独特机制的药物组合比单一治疗效果更好[5], 国内外开始尝试将 DAC 联合传统化疗药物治疗高危 MDS 及老年 AML, 但目前联合化疗研究资料尚少, 其中 DAC 联合预激方案应用较广泛。王萌等[13]回顾性对比 36 例应用小剂量 DAC 序贯 CAG 方案(DAC: 15 mg/m<sup>2</sup>·d, 连用 5 天; 阿克拉霉素 20 mg/d, 第 4 到 7 天; 阿糖胞苷 10 mg/m<sup>2</sup> 第 4 到 10 天; G-CSF: 200  $\mu$ g/m<sup>2</sup>·d, 第 4 到 10 天)的骨髓增生异常综合征 - 难治性贫血伴原始细胞增多(MDS-RAEB)患者与同期 40 例单用小剂量 DAC (DAC: 15 mg/m<sup>2</sup>·d, 连用 5 天)的 MDS-RAEB 患者之间的疗效, 结果显示: 序贯 CAG 组 ORR 为 83.3% (30/36), 明显高于单用 DAC 组的 62.5% (25/40) (P = 0.043), 且治疗有效后复发人数低于对照组(P = 0.038), 但两组在 CR、PR、血液学缓解等方面无显著差异。

## 4. DAC 在 MDS 治疗中最佳剂量及疗程

DAC 自 2006 被美国 FDA 批准应用于中高危 MDS 的治疗以来, 国内外多项研究不断探索其在治疗过程中的最佳给药方式、剂量及应用疗程。2007 年 KANTAR 等[14]对 77 例 MDS 患者, 18 例慢性粒单核细胞白血病(CMML)进行了 3 种 DAC 治疗方案的疗效比较, 结果提示 20 mg/m<sup>2</sup>·d, 静脉滴注, d 1~5 方案患者的 CR 率为 39%, 高于 10 mg/m<sup>2</sup>·d, 静脉推注, d 1~10 (24%), 高于 20 mg/m<sup>2</sup>·d, 皮下注射, 连用 d 1~5 (21%)。2015 年国内的一项开放性 III 期临床研究中[15], 35 例 MDS 患者分别给予两种 DAC 治疗方案, 结果提示 20 mg/m<sup>2</sup>·d 方案(静脉推注, d 1~5, 每 4 周 1 疗程)的 CR 率为 10%, 明显高于 15 mg/m<sup>2</sup>·d 方案(静脉推注, q8h, d 1~3, 6 周 1 疗程)的 3%。综合国内外的多项研究, 目前 MDS 专家共识及 NCCN 指南推荐的 DAC 治疗中高危 MDS 的最佳治疗方案为: 20 mg/m<sup>2</sup>·d, 静脉滴注 d 1~5, 4 周 1 疗程。现阶段, 国内临床上常使用两种用药方式为: 20 mg/m<sup>2</sup>·d 静脉滴注 d 1~5 和 15 mg/m<sup>2</sup>·d 静脉滴注 d 1~5, 后者发生 III~IV 度粒细胞减少、继发感染性发热的比例明显低于前者(39.8% vs 54.5%, P = 0.047) [16], 2017 年[17]该作者为进一步探讨不同剂量的 DAC 对 MDS 细胞的肿瘤生物学作用, 模拟体内的血药浓度水平: 20 mg/m<sup>2</sup>·d  $\times$  5 d 组药的即刻血药浓度对应为 200 ng/ml (0.2  $\mu$ g/ml), 15 mg/m<sup>2</sup>·d  $\times$  5 d 组的浓度 100 ng/ml (0.1  $\mu$ g/ml), 在体外设计不同的浓度 DAC 作用于 MDS 细胞。结果发现 DAC 对 MDS-L2 细胞的增殖抑

制作用呈时间-浓度依赖关系,但在 0.1~0.5  $\mu\text{g/ml}$  范围内,增加 DAC 的浓度并不增加其对肿瘤细胞的抑制作用,在 0.1~0.2  $\mu\text{g/ml}$  浓度时,对 MDS-L 细胞的抑制作用已到理想水平,提示 DAC 采用 15~20  $\text{mg/m}^2\cdot\text{d} \times 5 \text{ d}$  均是临床上治疗 MDS 患者的理想选择,为临床上的应用低剂量 DAC 治疗 MDS 提供了可能,但该剂量是否影响患者的长期 OS 和 DFS 还需进一步的临床研究。

雒雪萍等[18]研究发现对 DAC 治疗有效者,通常在前 2 疗程起效,4 疗程达到最佳治疗效果。2018 年张前鹏等[19]研究 DAC 与传统化疗治疗中高危 MDS 的疗效差异,DAC 组治疗 4 个疗程后的 ORR 高达 73.7%,而传统化疗仅为 37.9%,说明了 DAC 在治疗中、高危 MDS 患者中的有效性,并随着治疗疗程的推移,疗效可能进一步得到提升。该结果与国内 MDS 专家共识及 2015 年 NCCN 指南上提出的最少持续 4~6 个疗程相符合。对于临床应用过程中,若应用 4~6 疗程仍未见到明显治疗效果,可考虑更换治疗方案。

应用 DAC 治疗达到 PR 或者 CR 后,下一步治疗方案该如何进行也是去甲基化治疗过程中的一个难点。DAC 可通过与 DNMT 结合的方式使 DNMT 失活,逆转 DNA 的甲基化过程[4],使失活的抑癌基因重新表达,但不能阻止 DNMT 的合成,从原理上说明需要连续去甲基化治疗。有研究表明,DAC 连续治疗可提高甲基化治疗的有效率,但是具体需要应用的疗程数未定[18] [19] [20]。MONICA 等[20]对应用去甲基化药物治疗达到 PR 或 CR 的 16 名高危 MDS、11 名 AML 患者进行了在治疗失败前停止应用去甲基化药物的生存时间观察,结果示中位 PFS 为 4 个月,中位 OS 为 15 个月,且应用去甲基化治疗超过 12 个疗程的中位 OS 明显高于少于 12 疗程治疗的(20 month vs 4 month)。去甲基化治疗达到 CR 或者 PR 后,应避免中断去甲基化治疗,除非出现疾病进展或者治疗无效,且中断去甲基化治疗后,再次行去甲基化治疗的疗效要差于初始的治疗。

## 5. DAC 在 MDS 患者行异基因造血干细胞移植中的应用

### 5.1. DAC 在 MDS 患者行异基因造血干细胞移植前桥接治疗

2009 年 Lübbert M、De Padua Silva L 分别进行的两项包含了 15 例及 17 例成人 MDS/AML 的研究首次报道了 MDS/AML 患者造血干细胞移植(HSCT)前应用 DAC 的有效性[21] [22],2015 年郑慧菲等[23]将 25 例接受 DAC 桥接异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的 MDS 患者与同期 33 例未接受 DAC 行 allo-HSCT 的 MDS 患者进行疗效、OS 及移植物抗宿主病(GVHD)发生情况的观察,桥接组患者移植前骨髓 CR 为 64.0%,明显高于对照组的 15.1%;相关死亡率及 2 年 OS 率分别为 12.0%及 83.0%,对照组为 30.3%及 59.0%,该两项比较均有统计学意义( $P = 0.05$ );早期移植相关死亡率低于对照组(4.0%对 18.2%)。提示 DAC 桥接 allo-HSCT,可有效提高患者的骨髓缓解率,降低移植后的相关死亡率。

### 5.2. DAC 在 MDS 患者行异基因造血干细胞移植复发后的治疗

目前,allo-HSCT 是治愈 MDS 的唯一办法,但移植后的复发往往是治疗失败的主要原因[24]。AZA 由于其疗效和毒性之间良好平衡,已被证明是移植后复发的有价值的治疗选择[25] [26]。相比于 AZA 在临床中的疗效肯定,关于 DAC 作为 allo-HSCT 后复发的补救疗法的研究知识有限。2018 年德国移植协作组回顾性分析了 36 例 MDS/AML HSCT 后复发患者应用 DAC 的情况,其中 16 例复发后即开始应用 DAC,另外 20 例在复发后曾应用 1~5 次其他挽救治疗(16 例曾应用 AZA)。ORR 为 25%,包括 6 例(17%)达到了 CR,3 例(8%) PR,在 CR 的 6 名患者中,其中 3 例为复发后即应用 DAC,另外 3 例为复发后先应用 AZA,然后再应用 DAC,CR 的中位持续时间为 10 个月;2 年总生存率( $11\% \pm 6\%$ ),与之前的一线治疗方案无差别。DAC 在 allo-SCT 后 AML 或 MDS 复发患者中发挥临床疗效,并且能够在个体患者中诱导持久缓解,这表明 DAC 可能是 AZA 的替代品,甚至是 AZA 失败后的第二选择[24]。ASXL1, RUNX1

和 TP53 基因被发现是 MDS 患者 HSCT 后复发和 OS 的独立预测因子[27], TP53 突变的患者对 DAC 的反应率明显增高[28], 因此对于 P53 突变的 MDS 患者行 HSCT 后复发是否可将地西他滨作为一线治疗需进一步探索。

## 6. 总结与展望

DAC 作为去甲基化药物的代表性药物之一, 经国内外的多项研究证实了其治疗中高危 MDS 的有效性, 目前专家共识及 NCCN 指南推荐的 DAC 20 mg/(m<sup>2</sup>·d) 静脉滴注连用 5 天, 4 周 1 疗程的方案似乎对中高危 MDS 的治疗更有效, 且 DAC 的治疗需持续 4~6 疗程后方能取得更好的疗效。当评估 DAC 治疗有效后, 应规律、持续行去甲基化治疗, 直至疾病进展或者治疗无效。

DAC 联合其他化疗方案治疗中高危 MDS 是现阶段开展的临床研究, 目前初步证实联合方案对于 MDS-RAEB 的患者疗效更佳。DAC 联合哪种化疗方案效果最佳, 及联合应用时各种药物的最佳剂量仍需要大量临床研究来验证。现阶段国内外专家开始尝试将 DAC 用于 MDS 患者 HSCT 的桥接治疗或者 HSCT 复发后的治疗, 初步可以肯定其在 MDS 患者 HSCT 前后的疗效, 但缺乏国内外多中心的前瞻性研究进一步证实其可靠性, 期望有更多的中心进行大量前瞻性研究, 充分发掘 DAC 的价值及临床应用。

## 参考文献

- [1] Ye, L., Ren, Y., Zhou, X., *et al.* (2019) Decitabine Improves Overall Survival in Myelodysplastic Syndromes-RAEB Patients Aged  $\geq 60$  Years and Has Lower Toxicities: Comparison with Low-Dose Chemotherapy. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **77**, 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2019.03.010>
- [2] Boultonwood, J. and Wainscoat, J.S. (2007) Gene Silencing by DNA Methylation in Haematological Malignancies. *British Journal of Haematology*, **138**, 3-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06604.x>
- [3] Huang, Y.W., Kuo, C.T., Stoner, K., *et al.* (2011) An Overview of Epigenetics and Chemoprevention. *FEBS Letters*, **585**, 2129-2136. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.11.002>
- [4] Ye, X.N., Zhou, X.P., Wei, J.Y., *et al.* (2016) Epigenetic Priming with Decitabine Followed by Low-Dose Idarubicin/Cytarabine Has an Increased anti-Leukemic Effect Compared to Traditional Chemotherapy in High-Risk myeloid Neoplasms. *Leukemia & Lymphoma*, **57**, 1311-1318. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1091931>
- [5] Zeidan, A.M., Stahl, M., Sekeres, M.A., *et al.* (2017) A Call for Action: Increasing Enrollment of Untreated Patients with Higher-Risk myelodysplastic Syndromes in First-Line Clinical Trials. *Cancer*, **123**, 3662-3672. <https://doi.org/10.1002/ncr.30903>
- [6] Römermann, D., Hasemeier, B., Metzger, K., *et al.* (2008) Global Increase in DNA Methylation in Patients with Myelodysplastic Syndrome. *Leukemia*, **22**, 1954-1956. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.76>
- [7] Li, X., Song, Q., Chen, Y., *et al.* (2014) Decitabine of Reduced Dosage in Chinese Patients with Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e95473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095473>
- [8] Kantarjian, H., Issa, J.P., Rosenfeld, C.S., *et al.* (2006) Decitabine Improves Patient Outcomes in Myelodysplastic Syndromes: Results of Aphase III Randomized Study. *Cancer*, **106**, 1794-1803. <https://doi.org/10.1002/ncr.21792>
- [9] Liibbert, M., Suci, S., Baila, L., *et al.* (2011) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1987-1996. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.9245>
- [10] Kantarjian, H., O'Brien, S., Huang, X., *et al.* (2007) Survival Advantage with Decitabine versus Intensive Chemotherapy in Patients with Higher Risk Myelodysplastic Syndrome: Comparison with Historical Experience. *Cancer*, **109**, 1133-1137. <https://doi.org/10.1002/ncr.22508>
- [11] Wu, L., Li, X., Chang, C., *et al.* (2016) Efficacy and Toxicity of Decitabine versus CHG Regimen (Low-Dose Cytarabine, Homoharringtonine and Granulocyte Colony-stimulating Factor) in Patients with Higher Risk Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Study. *Leukemia & Lymphoma*, **57**, 1367-1374. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1096351>
- [12] 徐泽锋, 秦铁军, 张宏丽, 等. 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[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(7): 572-577.

- [13] 王萌, 韩好好, 郭荣, 等. 低剂量地西他滨序贯 CAG 方案治疗 MDS-难治性贫血伴有原始细胞过多的临床疗效[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(5): 1482-1486.
- [14] Kantarjian, H., Oki, Y., Garcia-Manero, G., *et al.* (2007) Results of a Randomized Study of 3 Schedules of Low-Dose Decitabine in Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Blood*, **109**, 52-57. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-021162>
- [15] Wu, D., Du, X., Jin, J., *et al.* (2015) Decitabine for Treatment of Myelodysplastic Syndromes in Chinese Patients: An Open-Label, Phase-3b Study. *Advanced Therapeutics*, **32**, 1140-1159. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0263-8>
- [16] 吴东, 李晓, 常春康, 等. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征患者后粒细胞受抑的临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(2): 173-175.
- [17] 吴东, 张耀, 赵佑山, 等. 地西他滨对 MDS-L 细胞增殖的抑制作用及其相关作用机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(5): 1471-1476.
- [18] 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.
- [19] 张前鹏, 韩永胜, 皖湘, 等. 地西他滨与传统化疗治疗中、高危骨髓增生异常综合征的临床比较[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1): 197-201.
- [20] Cabrero, M., Jabbour, E., Ravandi, F., *et al.* (2015) Discontinuation of Hypomethylating Agent Therapy in Patients with Myelodysplastic Syndromes or Acute Myelogenous Leukemia in Complete Remission or Partial Response: Retrospective Analysis of Survival after Long-Term Follow-Up. *Leukemia Research*, **39**, 520-524. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.03.006>
- [21] Lubbert, M., Bertz, H., Ruter, B., *et al.* (2009) Non-Intensive Treatment with Low-Dose 5-Aza-2'-Deoxycytidine (DAC) Prior to Allogeneic Blood SCT of Older MDS/AML Patients. *Bone Marrow Transplantation*, **44**, 585-588. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.64>
- [22] De Padua Silva, L., De Lima, M., Kantarjian, H., *et al.* (2009) Feasibility of Allo-SCT after Hypomethylating Therapy with Decitabine for Myelodysplastic Syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, **43**, 839-843. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.400>
- [23] 郑慧菲, 王婧, 周进, 等. 地西他滨桥接异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征的疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(2): 121-123.
- [24] Schroeder, T., Rautenberg, C., Kruger, W., *et al.* (2018) Treatment of Relapsed AML and MDS after Allogeneic Stem Cell Transplantation with Decitabine and DLI—A Retrospective Multicenter Analysis on Behalf of the German Cooperative Transplant Study Group. *Annals of Hematology*, **97**, 335-342. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3185-5>
- [25] Ueda, M., El-Jurdi, N., Cooper, B., *et al.* (2019) Low-Dose Azacitidine with DNMT1 Level Monitoring to Treat Post-Transplantation Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Relapse. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**, 1122-1127. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.764>
- [26] Craddock, C., Slade, D., De Santo, C., *et al.* (2019) Combination Lenalidomide and Azacitidine: A Novel Salvage Therapy in Patients Who Relapse after Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 580-588. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00889>
- [27] Della Porta, M.G., Galli, A., Bacigalupo, A., *et al.* (2016) Clinical Effects of Driver Somatic Mutations on the Outcomes of Patients with Myelodysplastic Syndromes Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 3627-3637. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3616>
- [28] Welch, J.S., Petti, A.A., Miller, C.A., *et al.* (2016) TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 2023-2036. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605949>