



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.4.009>
УДК 616.4



Липилкин П.В.^{1,2}, Кулаева Е.Д.³, Музлаева Е.С.³, Машкина Е.В.³, Шатохин Ю.В.¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Донской государственный технический университет, Ростов-на-Дону, Россия

³ Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии,
Ростов-на-Дону, Россия

Прогностическая значимость мутаций в DNMT3A у пациентов с миелодиспластическим синдромом: метаанализ

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, поиск данных, обработка и статистический анализ, редактирование – Кулаева Е.Д.; поиск данных, редактирование – Музлаева Е.С.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Липилкин П.В., редактирование – Машкина Е.В., редактирование – Шатохин Ю.В.

Подана: 05.09.2022

Принята: 25.10.2022

Контакты: leelletter@ro.ru

Резюме

Цель. Мутации в гене DNMT3A исследуются на предмет прогностической значимости при МДС, но связь между этими мутациями и прогнозом для пациентов остается неясной. Поэтому мы провели метаанализ для оценки влияния мутаций DNMT3A у пациентов с МДС с целью определения их прогностической значимости.

Материалы и методы. Были отобраны 12 исследований путем поиска в базах данных PubMed, Embase, Web of Science, ClinicalTrials и Cochrane Library. Для оценки влияния мутаций DNMT3A на прогноз у пациентов с МДС были исследованы отношения рисков (ОР/HR) и их 95%-ные доверительные интервалы (ДИ/CI) для общей выживаемости (ОВ/OS).

Результаты. В метаанализ было включено 12 исследований с общей выборкой 2169 пациентов. Объединенные ОР для ОВ показали, что для пациентов с МДС с мутациями DNMT3A прогноз был значительно хуже, чем для пациентов без мутаций (ОВ: ОР=1,64, 95% ДИ 1,37–1,97, $p<0,00001$). Для пациентов из США была выявлена тенденция взаимосвязи их региона и влияния мутаций в гене DNMT3A на ОВ, что может быть следствием особенностей национального регистра онкологических заболеваний и доступа к участию в клинических испытаниях и широких молекулярно-генетических исследованиях.

Ключевые слова: метаанализ, миелодиспластический синдром, DNMT3A

Lipilkin P.^{1,2}, Kulaeva E.³, Muzlaeva E.³, Mashkina E.³, Shatokhin Yu.¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia

³ Southern Federal University, Academy of Biology and Biotechnology,
Rostov-on-Don, Russia

Prognostic Significance of Mutations in DNMT3A in Patients with Myelodysplastic Syndrome: a Meta-Analysis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, data search, processing and statistical analysis, editing – Kulaeva E.; data search, editing – Muzlaeva E.; research concept and design, editing – Lipilkin P., editing – Mashkina E., editing – Shatokhin Yu.

Submitted: 05.09.2022

Accepted: 25.10.2022

Contacts: leeletter@ro.ru

Abstract

Purpose. Mutations in DNMT3A are being investigated for prognostic value in MDS, but the relationship between these mutations and prognosis for patients with AML remains unclear. Therefore, we are conducting a meta-analysis to estimate the effect of mutations in MDS to determine their prognostic significance.

Materials and methods. Twelve studies were selected by searching PubMed, Embase, Web of Science, ClinicalTrials, and the Cochrane Library databases. Hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs) for overall survival (OS) were pooled to assess the effect of DNMT3A mutations on the prognosis in MDS patients.

Results. A total of 12 studies with 1974 patients were included in this meta-analysis. The pooled HRs for OS revealed that MDS patients with DNMT3A mutations had a significantly poor prognosis as compared with those without mutations (OS: HR=1.64, 95% CI 1.37–1.97, $p<0.00001$). Mutations in DNMT3A showed strong relationship with male/female ratio, but showed no relationship with study region, IPSS and IPSS-R classifications. Mutations in DNMT3A showed a trend-level relationship with patients from the United States of America, which may be a consequence of features of the national cancer registry and access to participation in clinical trials and broad molecular genetic studies.

Keywords: meta-analysis, myelodysplastic syndrome, DNMT3A

■ ВВЕДЕНИЕ

ДНК-метилтрансфераза 3A – белок, который метилирует ДНК de novo в уникальных последовательностях и повторяющихся элементах [1]. Этот белок кодируется геном DNMT3A, который часто мутирует при опухолях системы крови у взрослых [2]. Мутации в гене DNMT3A являются соматическими (приобретенными, а не врожденными) и ассоциированы с нарушениями гемопоэза при миелодиспластическом синдроме (МДС) [3]. Однако до конца не изучено влияние нарушений в гене DNMT3A на развитие и прогноз МДС. Основными причинами трудностей такого изучения



является нозологическая неспецифичность и невозможность на сегодня установить конкретную клиническую значимость различных соматических мутаций в гене DNMT3A (нонсенс, миссенс, сдвига рамки считывания, нарушения сайта сплайсинга). При этом наиболее изученной является миссенс-мутация в кодоне R882, в то время как мутации в гене DNMT3A встречаются в 12–18% случаев МДС и сопровождают трансформацию в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

В последней, 3-й версии клинических рекомендаций по МДС от National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [4], в отличие от предшествующей версии [5], отсутствует какое-либо разъяснение относительно клинической значимости мутации DNMT3A. С одной стороны, это может быть шагом к определенности и выбору мутаций в генах IDH1/2 в качестве надежных фармакологических мишеней для исследования действия ингибиторов [6], а с другой – следствием отсутствия за последнее время прогресса в изучении и обобщении имеющихся исследовательских данных по мутационному ландшафту МДС, в частности DNMT3A.

При этом для введения генетического тестирования по идентификации мутаций в гене DNMT3A в обозримую клиническую практику важно определить связь наличия или отсутствия такого признака с твердыми конечными точками, например, продолжительностью жизни или трансформацией МДС в ОМЛ. Именно определение связи мутационного статуса и выживаемости пациентов с МДС может быть надежным доказательством пользы при проведении генетического исследования по идентификации мутаций в гене DNMT3A в качестве инструмента определения прогноза и особенностей клинического течения МДС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск источников. Литературный поиск проводился в электронных базах данных Pubmed, Embase, Web of Science, Google Scholar и eLibrary. Релевантные работы, опубликованные до 23 августа 2022 года, были получены с помощью поиска по следующим терминам: «MDS» OR «myelodysplastic syndrome» AND «DNMT3A» OR «DNA-methyltransferase 3A» OR «DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3 alpha» AND «mutation».

Критерии включения и исключения. Исследования включались в метаанализ, если они отвечали всем следующим критериям: были опубликованы на английском или русском языке до 23 августа 2022 года; оценивали связь между мутациями в гене DNMT3A и исходами при МДС; предоставляли информацию об общей (OB/OS) выживаемости пациентов с мутациями в гене DNMT3A, соответствующие отношения рисков (OR/HR) с 95%-ными доверительными интервалами (ДИ/CI) и р-значениями (p-value) или опубликованные кривые Каплана – Мейера с р-значениями. Критерии исключения: другие метаанализы, клинические исследования, исследования на животных и in vitro, письма, комментарии, обзоры, исследования детского МДС. Отслеживание дублирующихся публикаций проводилось с помощью Mendeley. Схема отбора исследований представлена на рис. 1.

Извлечение данных. Для снижения предвзятости анализа два исследователя (Е. Д. и Е. С.) независимо друг от друга извлекли следующую информацию из включенных исследований: имя первого автора, журнал, год публикации, регион исследования, общее количество пациентов и количество пациентов с мутациями DNMT3A, распределение по полу, средний возраст и размах, а также факт классификации по



Рис. 1. Схема отбора исследований
Fig. 1. Study selection scheme

критериям ВОЗ и Франко-американо-британской (ФАБ) системе и категорию риска по шкалам IPSS и IPSS-R.

Оценка качества. Для оценки методологического качества включенных исследований использовалась русскоязычная шкала Ньюкасла – Оттавы (NOS) для когортных исследований [7]. Согласно NOS включенные исследования были разделены на 3 типа: исследования высокого качества (7–9 баллов), промежуточного качества (4–6 баллов) и низкого качества (0–3 балла).

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием сервиса RevMan v.5.4.1 и языка программирования R v.4.1.2. Прогностическую ценность мутаций в гене DNMT3A определяли по объединенным ОР с 95%-ным ДИ. Если в статье отсутствовали ОР, но имелись опубликованные кривые Каплана – Мейера для ОВ, был использован алгоритм расчета ОР по Tierney и соавт. [8]. Для оценки гетерогенности исследований была использована статистика I^2 ($I^2=0-25\%$ – отсутствие гетерогенности; $I^2=25-50\%$ – умеренная гетерогенность; $I^2=50-75\%$ – выраженная



Таблица 1
География, возрастное распределение и классификация пациентов из исследований, включенных в метаанализ (N – общее число пациентов, n – число пациентов с мутацией в гене DNMT3A)
Table 1
Geography, age and sex distribution, and classifications of patients from the studies included in the meta-analysis (N – total number of patients, n – number of patients with a mutation in the DNMT3A gene)

Первый автор	Год	Регион	n/N (%)	Пол (м/ж)	Средний возраст (раз-мах)	Классификация	Шкала риска IPSS (n/N)				Шкала риска IPSS-R (n/N)			
							Низкий	Промежуточный-1	Промежуточный-2	Высокий	Очень низкий / низкий	Промежуточный	Высокий	Очень высокий
Walter [3]	2011	США	12/150 (8)	83/55	–	ФАБ	1/23	5/60	3/39	3/23	–	–	–	–
Bejar [9]	2012	США	36/288 (12,5)	203/85	69 (15–90)	ФАБ	–	–	–	–	–	–	–	–
Bejar [10]	2014	США	16/87 (18,4)	60/27	58 (19–73)	ФАБ	–	–	–	–	–	–	–	–
Traina [11]	2014	США	8/92 (8,7)	68/24	68 (34–81)	ВО3	–	–	–	–	–	–	–	–
Zhou [12]	2016	Корея	3/110 (2,7)	64/46	60 (14–86)	ВО3	–	–	–	–	–	–	–	–
Xu Y [13]	2017	Китай	10/125 (8)	83/42	–	ВО3	–	–	–	–	–/2	–/15	–/24	–/35
Martín [14]	2017	Испания	13/123 (10,6)	69/54	75 (31–90)	ВО3	12/106	1/17	–	–	12/113	1/9	0/1	–
Xu F [15]	2017	Китай	34/320 (10,6)	178/142	57 (11–91)	ВО3	–/31	–/201	–/68	–/20	–/67	–/127	–/78	–/48
Falconi [16]	2018	Италия	14/65 (21,5)	44/21	59 (21–66)	ВО3	–/2	–/35	–/25	–/8	–/3	–/8	–/14	–/24
Gangat [17]	2018	США	40/300 (13,3)	211/89	73 (28–96)	ВО3	–	–	–	–	–/45	–/47	–/47	–/34
Lin [18]	2018	Тайвань	37/469 (7,9)	315/154	65,5 (16–98)	ФАБ	4/68	11/181	11/107	9/81	8/125	6/112	10/123	11/101
Dunlap [19]	2019	США	11/40 (27,5)	21/19	61,5 (34–79)	–	–	–	–	–	–	–	–	–

гетерогенность; $I^2=75-100\%$ – крайне выраженная гетерогенность). Согласно результатам статистики I^2 , была использована модель с фиксированным эффектом для объединения ОР с умеренной/низкой гетерогенностью. Метарегрессия и тест Эггера использовались для проверки потенциальных источников гетерогенности, поиска связи мутации в гене DNMT3A с другими важными характеристиками пациентов, а также для оценки предвзятости публикаций.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследований. В метаанализ было включено 12 исследований, содержащих 2169 пациентов (в том числе 234 пациента с мутацией в гене DNMT3A). Частота мутаций в DNMT3A варьировала от 2,7% до 27,5% при средней частоте 11,6%. География исследования, возрастно-половое распределение и классификации пациентов представлены в табл. 1, оценка качества включенных исследований – в табл. 2.

Оценка влияния мутаций в гене DNMT3A на общую выживаемость (ОВ). Отношения рисков из 12 исследований были получены напрямую, но для исследования Dunlap и соавт. [19] был использован алгоритм для расчета оценки риска из опубликованных кривых Каплана – Мейера.

Итоговое отношение рисков для общей выживаемости составило 1,64 (95% ДИ 1,37–1,97, $p<0,00001$) у пациентов с МДС с мутациями в гене DNMT3A (рис. 2). Важно отметить, что гетерогенность для моделей с фиксированным и случайным эффектом была одинаковой ($I^2=32\%$) и умеренной. У пациентов с мутациями DNMT3A общая выживаемость снижается статистически значимо по сравнению с пациентами без мутаций.

Анализ предвзятости публикаций. График воронки Бегга для общей выживаемости, представленный на рис. 3, симметричен, а тест Эггера для оценки предвзятости публикаций показал, что в данном метаанализе не обнаружено доказательств значительной предвзятости в отобранных публикациях (p -значение для ОВ=0,2654).

Таблица 2
Оценка качества исследований по русскоязычной шкале Ньюкасла – Оттавы
Table 2
Assessment of the quality of research on the Russian-language Newcastle – Ottawa scale

Исследование	Формирование когорт (4 балла)	Сопоставимость когорт (1 балл)	Оценка исходов (3 балла)	Итого баллов
Walter [3]	4	1	3	8
Bejar [9]	4	1	3	8
Bejar [10]	4	1	3	8
Traina [11]	4	1	2	7
Zhou [12]	4	0	3	7
Xu Y [13]	4	0	2	6
Martin [14]	4	1	3	8
Xu F [15]	4	1	2	7
Falconi [16]	4	0	2	6
Gangat [17]	4	1	3	8
Lin [18]	4	1	3	8
Dunlap [19]	4	0	2	6

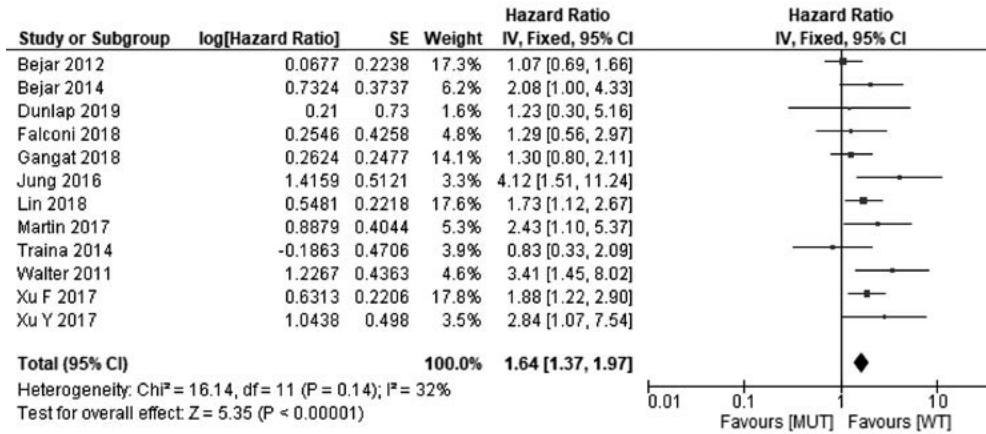


Рис. 2. Лесной график для оценки влияния мутаций DNMT3A на общую выживаемость у пациентов с МДС
 Fig. 2. Forest scheme to assess the effect of DNMT3A mutations on overall survival in patients with MDS

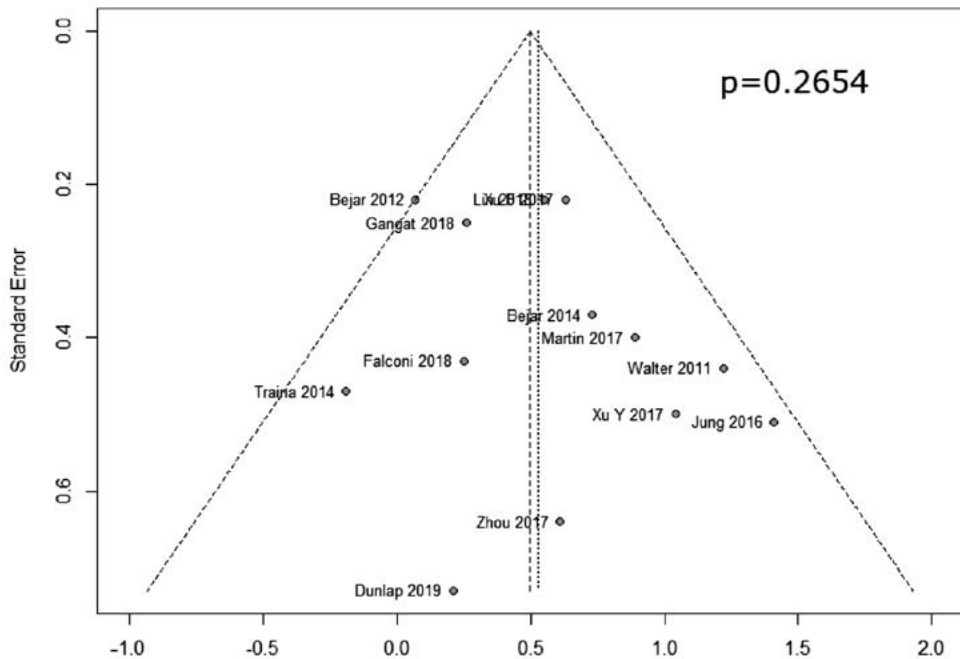


Рис. 3. График воронки Бегга для оценки предвзятости публикаций
 Fig. 3. Begg Funnel scheme for evaluating publication bias

Таблица 3
Результаты метарегрессионного анализа
Table 3
Results of the meta-regression analysis

Ковариата	Значение ковариаты	p-значение
Регион: Европа	-0,1096	0,7466
Регион: США	-0,3855	0,0668
Соотношение мужчины/женщины	-0,2139	0,1032
Доля мужчин	-0,4811	0,3984
Доля женщин	0,4811	0,3984
IPSS – низкий риск	-0,8732	0,9280
IPSS – промежуточный риск 1	27,8351	0,2516

Метарегрессионный анализ. Метарегрессионный анализ был проведен для проверки потенциальных источников гетерогенности и поиска новых взаимосвязей, и его результаты (табл. 3) показали, что из исследуемых ковариат только региональная принадлежность участников исследования (США) ведет к более низкому значению риска и более длительной общей выживаемости на уровне тенденции.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ предвзятости публикаций, реализованный с помощью графика воронки Бегга и теста Эггера, продемонстрировал отсутствие существенной предвзятости исследований, которая бы могла помешать интерпретации результатов метаанализа. Наличие мутации в гене DNMT3A является признаком, связанным с более низкой общей выживаемостью у всех пациентов, включенных в метаанализ. Однако при анализе пациентов в зависимости от региона исследования было обнаружено, что для пациентов, включенных в исследования, проводившиеся в США, риск смерти, связанный с мутацией в гене DNMT3A, ниже, чем для пациентов из других регионов (Европа и Азия). Это может быть связано с особенностями организации медицинской помощи и включением случаев МДС в онкологический реестр The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Национального института онкологии (США), а именно необходимыми стандартами проведения расширенных клинических и лабораторных исследований для подтверждения страхового случая и возможной ранней диагностикой. Также необходимо отметить, что некоторые пациенты в США имеют возможность раннего доступа к рандомизированным клиническим исследованиям гипометилирующих препаратов [20, 21].

Мутации в гене DNMT3A встречаются у пациентов с различным риском по шкалам IPSS и IPSS-R и по результатам регрессионного анализа не связаны с конкретными группами риска и не могут являться инструментом прогноза особенностей клинического течения МДС. Мутация как независимый фактор риска также не определяет риск трансформации МДС в ОМЛ.

Ограничения данного метаанализа состоят главным образом в общем небольшом числе пациентов, включенных в него, различных интервалах, на протяжении которых оценивалась выживаемость пациентов, а также в неоднородности использования клинических параметров, в частности шкал IPSS и IPSS-R. При этом в большинстве исследований нет клинических данных, определенных для отдельных мутаций



в гене DNMT3A (нонсенс, миссенс, мутации со сдвигом рамки считывания). Более того, в свете большого числа публикаций, посвященных исключительно мутации R882H в гене DNMT3A [22], важно выделять эту мутацию и ее клинические особенности в анализе отдельно от других мутаций в данном гене. Поэтому результаты данного метаанализа свидетельствуют о характере влияния любых мутаций в DNMT3A на конечную точку исследования в виде общей выживаемости у пациентов с МДС. Также следует отметить, что поиск исследований о встречаемости мутаций в DNMT3A у российских пациентов с МДС показал, что в данный момент в России отсутствуют данные, которые бы соответствовали критериям включения в метаанализ, а именно: нет данных о выживаемости пациентов с мутациями в гене DNMT3A и без них.

Лабораторная идентификация мутаций в гене DNMT3A может быть значимым клиническим признаком для врача с точки зрения инструмента индивидуального прогноза выживаемости. При этом такая идентификация не может определять тактику ведения и целеполагание терапии пациентов с МДС, так как мутация характеризует прогноз, но не клиническое течение и на сегодня не разработана специфическая (таргетная) терапия. При этом наличие или отсутствие данной мутации не влияет на решение по назначению гипометилирующей терапии. Также недостаточно данных по успешности или неуспешности аллогенной трансплантации клеток костного мозга в зависимости от мутационного статуса DNMT3A.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутации в гене DNMT3A являются независимым негативным прогностическим фактором ОВ для пациентов с МДС. Из-за ограниченности данных исследований определить влияние мутаций на особенности клинического течения МДС не представляется возможным, и это требует дальнейших исследований для использования идентификации мутаций в данном гене как клинического инструмента. Также очевидна необходимость проведения исследований по определению частоты мутаций в гене DNMT3A у российских пациентов с МДС, так как результаты подобных исследований могут быть полезны для определения необходимости внедрения молекулярно-генетического тестирования на мутации в данном гене в клиническую практику российских гематологов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yang L, Rau R, Goodell M.A. DNMT3A in haematological malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(3):152–165. doi: 10.1038/nrc3895
2. Sun X.J., Chen Z., Chen S.J. *Mutations in DNA Methyltransferases and Demethylases*. Amsterdam, 2017.
3. Walter M.J., Ding L., Shen D., Shao J., Grillot M., McLellan M., Fulton R., Schmidt H., Kalicki-Veizer J., O'Laughlin M., Kandoth C., Baty J., Westervelt P., DiPersio J.F., Mardis E.R., Wilson R.K., Ley T.J., Graubert T.A. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2011;25(7):1153–8. doi: 10.1038/leu.2011.44
4. Greenberg P.L., Stone R.M., Hochstetler C. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(2):106–117. doi: 10.6004/jncn.2022.0009
5. Greenberg P.L., Stone R.M., Smith C. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(1):60–87. doi: 10.6004/jncn.2017.0007
6. Stein E.M., Fathi A.T., Kantarjian H.M. Enasidenib in patients with mutant IDH2 myelodysplastic syndromes: a phase 1 subgroup analysis of the multicentre, AG221-C-001 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(4):309–319. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30284-4
7. Rebrova O., Fedyaeva V. Questionnaire to assess the risk of systematic errors in non-randomized comparative studies: Russian version of the Newcastle-Ottawa scale. *Medical Technology. Evaluation and choice*. 2016;3(25). (in Russian)
8. Tierney J.F., Stewart L.A., Sydes M.R. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8(16). doi: 10.1186/1745-6215-8-16
9. Bejar R., Stevenson K.E., Ebert B.L. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3376–82. doi: 10.1200/JCO.2011.40.7379

10. Bejar R., Stevenson K.E., Ebert B.L. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2691–8. doi: 10.1200/JCO.2013.52.3381
11. Traina F., Visconte V., Tiu R.V. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia.* 2014;28(1):78–87. doi: 10.1038/leu.2013.269
12. Zhou J.D., Lin J., Qian J. GPX3 methylation in bone marrow predicts adverse prognosis and leukemia transformation in myelodysplastic syndrome. *Cancer Med.* 2017;6(1):267–274. doi: 10.1002/cam4.984
13. Xu Y., Li Y., Yu L. Implications of mutational spectrum in myelodysplastic syndromes based on targeted next-generation sequencing. *Oncotarget.* 2017;8(47):82475–82490. doi: 10.18632/oncotarget.19628
14. Martin I., Such E., Sanz G. Negative impact on clinical outcome of the mutational co-occurrence of SF3B1 and DNMT3A in refractory anemia with ring sideroblasts (RARS). *Leuk Lymphoma.* 2017;58(7):1686–1693. doi: 10.1080/10428194.2016.1246725
15. Xu F., Wu L.Y., Li X. Exploration of the role of gene mutations in myelodysplastic syndromes through a sequencing design involving a small number of target genes. *Sci Rep.* 2017;7:43113. doi: 10.1038/srep43113
16. Falconi G., Fabiani E., Voso M.T. Somatic mutations as markers of outcome after azacitidine and allogeneic stem cell transplantation in higher-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2019;33(3):785–790. doi: 10.1038/s41375-018-0284-9
17. Gangat N., Mudireddy M., Tefferi A. Mutations and prognosis in myelodysplastic syndromes: karyotype-adjusted analysis of targeted sequencing in 300 consecutive cases and development of a genetic risk model. *Am J Hematol.* 2018;93(5):691–697. doi: 10.1002/ajh.25064
18. Lin M.E., Hou H.A., Tien H.F. Dynamics of DNMT3A mutation and prognostic relevance in patients with primary myelodysplastic syndrome. *Clin Epigenetics.* 2018;10:42. doi: 10.1186/s13148-018-0476-1
19. Dunlap J.B., Leonard J., Rosenberg M., Traer E. The combination of NPM1, DNMT3A, and IDH1/2 mutations leads to inferior overall survival in AML. *Am J Hematol.* 2019;94(8):913–920. doi: 10.1002/ajh.25517
20. Edlin R., Connock M., Greenheld W. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. *Health Technol Assess.* 2010;14 (Suppl 1):69–74. doi: 10.3310/hta14Suppl1/10
21. Silverman L.R., Demakos E.P., Holland J.F. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2429–40. doi: 10.1200/JCO.2002.04.117
22. Brunetti L., Gundry M.C., Goodell M.A. DNMT3A in Leukemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* 2017;7(2):a030320. doi: 10.1101/cshperspect.a030320