

Decitabine: lessons that were got from our own experience of treatment of patients with myeloid neoplasms

S.V. Gritsaev, I.S. Martinkevitch, I.I. Kostroma,
V.U. Aksenova, E.V. Petrova, A.N. Sergeev,
S.A. Tiranova, N.A. Potichonova, K.M. Abdulkadyrov

SUMMARY

The data of myeloid neoplasms patients' treatment with decitabine were analyzed. 14 patients with MDS, 6 AML and 7 MPN (4 CMML, 1 RARS-T, 1 CML and 1 PMF) were included in the study. The median of patients' age was 62 years. The doses of decitabine 100 mg/m²/course (96,3%) and 135 mg/m²/course (3,7%) by IV infusion were used. Decitabine was the first line therapy for 13/27 (48,1%) patients. Overall response rate was 48,1% (13/27) and included CR 7,4% and B/mR 11,1%. The ORR in patients with different myeloid neoplasms was: 5/7 MPN (71,2%), and 8/14 MDS (57,1%), and 0/6 AML (0,0%). The median of overall survival of patients with response was 12,8 months. Progression of the disease was registered in 5/13 (38,5%) patients with response. The median of OS of patients with different variants of karyotype was statistically significant; $p = 0,044$. The median of OS of patients with MPN, MDS and AML had borderline significance; $p = 0,051$. We conclude that the time of therapy initiation, scheme of treatment and maintenance therapy are the main factors that play the principal role in the effectiveness of decitabine treatment.

Keywords: decitabine, myeloid neoplasms.

FSI «Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology» of FMBA, Saint-Petersburg

Контакты: gritsaevsv@mail.ru

Принято в печать: 8 августа 2012 г.

Децитабин: уроки, извлеченные из опыта лечения больных с миелоидными опухолями

С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, И.И. Кострома, В.Ю. Аксенова, Е.В. Петрова, А.Н. Сергеев, С.А. Тиранова, Н.А. Потихонова, К.М. Абдулкадыров

РЕФЕРАТ

Подвергнуты анализу результаты лечения децитabiном 14 больных с миелодиспластическими синдромами (МДС), 6 — острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), 4 — хроническим миеломоноцитарным лейкозом, 1 — рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом, 1 — хроническим миелолейкозом и 1 — первичным миелофиброзом. Медиана возраста пациентов составила 62 года. У большинства больных были использованы схемы внутривенного введения децитабина по 100 мг/м²/курс, и лишь у отдельных больных препарат применялся в дозе 135 мг/м²/курс. У 13 (48,1%) из 27 больных децитабин был назначен как первая линия терапии.

Противоопухолевый ответ получен у 13 (48,1%) больных. Полные ремиссии достигнуты у 2 (7,4%) больных, костномозговые ремиссии — у 3 (11,1%). У 8 (29,6%) пациентов констатирована стабилизация заболевания с уменьшением потребности в трансфузиях донорских эритроцитов. Распределение противоопухолевого ответа по нозологическим вариантам было следующим: 5 (71,2%) из 7 больных с миелопролиферативными неоплазиями (МПН), 8 (57,1%) из 14 больных МДС и 0 (0%) из 6 больных ОМЛ. Медиана общей выживаемости больных, ответивших на лечение, составила 12,8 мес. Через 6,5–12 мес. у 5 из 13 больных, ответивших на лечение, наступило прогрессирование заболевания. Различия в медиане выживаемости больных с тремя вариантами кариотипа (нормальным, комплексным и другими абберациями) было статистически значимым ($p = 0,044$). Различия в медиане выживаемости больных МПН, МДС и ОМЛ имело пограничное значение ($p = 0,051$). Полученные данные свидетельствуют о влиянии сроков назначения, схемы лечения и характера поддерживающей терапии на эффективность децитабина у больных с миелоидными опухолями.

Ключевые слова:

децитабин, миелоидные опухоли.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика миелодиспластических синдромов (МДС) вместе с оценкой состояния кроветворения, определением группы прогноза (риска) и оценкой сопутствующих заболеваний позволяет адекватным образом определить интенсивность лечения, соответствующую и тяжести заболевания, и состоянию больного [1–3]. Принципиальное место в существующих схемах лечения больных МДС за-

нимает децитабин и 5-азациитидин [4], небольшие дозы которых могут корректировать такой эпигенетический феномен, как гиперметилирование островков, или участков, CpG промоторных областей генов-супрессоров опухоли [5]. Не менее привлекательным представляется применение децитабина и 5-азациитидина для лечения больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и первичным миелофиброзом (ПМФ), когда по ряду причин невоз-

можно проведение интенсивных курсов цитостатической терапии [6–9].

Децитабин (5-аза-2'-деоксицитидин или деоксирибозинский дериват азациитидина) — структурный аналог цитидина, содержащий в положении 5 пиримидинового кольца атом азота вместо атома углерода. После поступления в клетку децитабин под действием деоксицитидинкиназы конвертируется в 5-аза-2'-деоксицитидин-5'-монофосфат. При последующем фосфорилировании образуется трифосфат децитабина, который встраивается в структуру ДНК в S-фазу клеточного цикла. Возникающая при этом необратимая ковалентная связь с ДНК-метилтрансферазой (отсюда и более точное определение децитабина и 5-азациитидина как ингибиторов ДНК-метилтрансфераз или азануклеозидов) приводит к восстановлению транскрипционной активности генов, инактивированных вследствие нормального или aberrантного метилирования [10, 11]. Для децитабина характерны быстрая элиминация и отсутствие накопления в организме, стабильность фармакокинетических параметров при повторных введениях [12].

По результатам клинических исследований для лечения больных МДС (независимо от FAB-варианта, прогноза и характера предшествующего лечения) было зарегистрировано две схемы внутривенного введения децитабина в курсовой дозе 135 и 100 мг/м² [13, 14].

Наибольшее распространение получила схема инфузии децитабина по 20 мг/м²/сут в течение 5 последовательных дней [14], клиническая эффективность которой была подтверждена у больных МДС, хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ) [15–17] и другими миелоидными опухолями [6–9]. Низкая летальность и улучшение показателей выживаемости больных МДС высокого риска [18], а также эффективность у больных ОМЛ и МДС с aberrациями хромосом 5 и 7 [19] позволяют использовать данную схему для подготовки больных к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [20–22].

В сравнительном исследовании по изучению эффективности трех схем введения децитабина в курсовой дозе 100 мг/м² был применен дизайн Bayesian. Согласно дизайну клинического исследования, начиная с 46-го пациента основная часть больных стала получать децитабин внутривенно по 20 мг/м² в течение 5 дней из-за большей вероятности достижения полной ремиссии (ПР), нежели при назначении двух других схем. С 65-го пациента все больные получали лечение по указанной схеме. В итоге из 95 пациентов, включенных в исследование, только 14 были рандомизированы на подкожное введение децитабина по 20 мг/м² в течение 5 дней и 17 — на внутривенное введение по 10 мг/м² в течение 10 дней. Кроме того, раздельно по группам не был проанализирован такой важный показатель эффективности, как цитогенетический ответ [23]. В совокупности с небольшой частотой ПР и прогрессией заболевания на фоне продолжающегося лечения у ряда больных [14–17] это не позволяет полностью согласиться с заключением Н. Kantarjian и соавт. [14] о клиническом приоритете 5-дневной схемы внутривенного введения децитабина.

Таким образом, следует признать, что, несмотря на обнаружение маркеров, связанных с вероятностью ответа [24], сопряженности клинического эффекта с гипометилированием генов-супрессоров опухоли [6, 14]

и определение роли сопутствующей терапии в улучшении выживаемости больных [25–27], проблема оптимизации схемы лечения децитабином по-прежнему остается актуальной.

В 2009 г. авторами настоящей статьи был опубликован первый опыт по лечению больных МДС и ХММЛ децитабином [28]. Увеличение количества больных, времени наблюдения, а также применение децитабина для лечения больных другими, нежели МДС и ХММЛ, миелоидными опухолями стали основанием для повторного анализа. Целью настоящего исследования было оценить эффективность стандартных схем децитабина у больных с разными вариантами миелоидных неоплазий и выявить факторы, связанные с ответом на терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2008 г. по июль 2011 г. децитабин был назначен 27 пациентам со злокачественными миелопролиферативными заболеваниями.

При первичном обследовании, проведенном в гематологической клинике РНИИГТ, обязательными были морфологические, цитохимические, иммунологические, гистологические, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования. В случае диагностики заболевания в другом лечебном учреждении была выполнена экспертная оценка исходных препаратов костного мозга, в которых были проанализированы клеточность костного мозга, наличие признаков миелопролиферации и/или дисплазии, количество бластных клеток и их цитохимический вариант.

Верификация варианта и установление стадии заболевания были осуществлены в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г.

Стандартный GTG-метод с обязательным анализом не менее 20 метафазных пластинок был использован при изучении кариотипа.

Для установления влияния цитогенетических аномалий на эффективность децитабина были выделены три варианта кариотипа: нормальный — 46,XX или 46,XY; комплексный — 3 и более независимые хромосомные aberrации; все остальные виды повреждения кариотипа были объединены в условную группу «другого» кариотипа.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были исследованы мутации в генах *FLT3*, *NPM1*, *JAK2* и *NRAS*. Поиск химерного гена *BCR/ABL* был осуществлен методами FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*) и ПЦР.

Группы прогноза были определены по общепринятым международным шкалам. Индекс коморбидности был рассчитан по шкале НСТ-СI: низкий соответствовал 0 баллов, промежуточный 1–2 и высокий — 3 баллам и более [29]. Эффективность терапии оценивали в соответствии с международными стандартами.

Больные получали децитабин (Дакоген, MGI Pharma) в режиме монотерапии. Препарат вводили внутривенно по 20 мг/м²/сут в виде 1-часовой инфузии в течение 5 дней каждые 4 нед. или по 15 мг/м² каждые 3 ч в виде 3-часовой инфузии в течение 3 дней каждые 6 нед. Сопутствующая терапия была описана ранее [28].

Для статистической обработки данных были использованы программы Microsoft Excel и Statistica 6.0. При построении кривых общей выживаемости точкой отсчета была выбрана дата начала терапии децитабином, а завершающим событием — дата смерти больного независимо от ее причины и характера специфической терапии, проводимой на момент ее констатации. Дата аллогенной ТГСК была расценена как цензурируемое событие. Различия между отдельными показателями расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение больных по нозологическим группам было следующим: 14 — МДС, 6 — ОМЛ, 4 — ХММЛ и по одному больному рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (РАКС-Т), ПМФ и ХМЛ. Все случаи МДС и ОМЛ были представлены вариантами *de novo*.

Выделение отдельных вариантов ОМЛ не проводилось. Для упрощения оценки результатов терапии и проведения сравнительного анализа выживаемости данные о 7 больных ХММЛ, РАКС-Т, ПМФ и ХМЛ были объединены в условную группу «миелопролиферативных неоплазий» (МПН).

Медиана возраста больных составила 62 года (диапазон 27–76 лет). Клинико-гематологическая характеристика отдельных групп больных представлена в табл. 1.

Децитабин как первая линия терапии был назначен 13 из 27 больных (8 — МДС, 2 — ОМЛ и 3 — МПН). Выбор децитабина в качестве первой линии терапии для лечения больных ОМЛ был обусловлен двумя причинами: во-первых, невозможностью проведения стандартной индукционной терапии в связи с возрастом (73 и 75 лет) и отягощенным кардиальным анамнезом; во-вторых, аберрациями хромосом 5 и 7 у одного из больных, при наличии которых существует вероятность ответа на децитабин [19].

У остальных 14 больных показания были следующими. Трансформация МДС в ОМЛ или прогрессия МПН с повышением числа бластных клеток до 22,2% — 6 больных, у которых прогрессия наступила на фоне противоопухолевого лечения. Неэффективность или резистентность к ранее проведенной терапии наблюдалась у 7 (26%) больных. Тяжелые токсические осложнения имели место при предшествующей терапии у 1 (3,7%) больной (табл. 2). Больному ХМЛ децитабин был назначен в связи с резистентностью к иматинибу (Гливек), выраженной гепатоспленомегалией и невозможностью стабилизировать показатели крови на фоне терапии гидроксимочевинной и интерфероном- α .

Общее количество проведенных курсов лечения децитабином было в диапазоне от 1 до 16. Из 6 больных ОМЛ только один получил 3 курса. В остальных случаях терапия была прервана после первого курса из-за развития инфаркта миокарда (1 больной) или прогрессиру-

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Группа больных		
	МДС, n = 14	ОМЛ, n = 6	МПН, n = 7
Медиана (диапазон) возраста, лет	60 (37–76)	66,5 (37–75)	59 (38–65)
Вариант	<i>De novo</i> — 14 (100,0%) РАИБ-1 — 2 (14,3%) РАИБ-2 — 12 (85,7%)	<i>De novo</i> — 6 (100,0%) Бласты > 20% — 6 (100%)	ХММЛ — 4 (57,1%) ¹ РАКС-Т — 1 (14,3%) ПМФ-ФА — 1 (14,3%) ХМЛ-ФА — 1 (14,3%)
Кариотип	Нормальный — 4 (28,6%) Комплексный — 3 (21,4%) Другие — 7 (50%)	Нормальный — 2 (33,3%) Комплексный — 3 (50,0%) НД — 1 (16,7%)	Нормальный — 5 (71,4%) t(6;12)(p12;p13) — 1 (14,3%) ² t(9;22)(q34;q11.2) — 1 (14,3%)
Генотип	<i>FLT3-IPM1</i> ⁺ — 11 (78,6%) <i>FLT3-IPM1</i> ⁺ — 1 (7,1%) НД — 2 (14,3%)	<i>FLT3-IPM1</i> ⁺ — 5 (83,3%) НД — 1 (16,7%)	ХММЛ <i>FLT3-IPM1</i> ⁺ — 2 (50%) <i>FLT3-IPM1</i> ⁺ — 1 (25%) НД — 1 (25%) РАКС-Т <i>FLT3-IPM1-JAK2V617F/INRAS</i> ⁺ ПМФ <i>FLT3-IPM1-JAK2V617F</i> ⁺ ХМЛ <i>BCR/ABL</i> ⁺
Прогноз	IPSS Промежуточный-1 — 2 (14,3%) Промежуточный-2 — 8 (57,1%) Высокий — 4 (28,6%)	MRC Промежуточный — 2 (33,3%) Высокий — 3 (50%) НД — 1 (16,7%)	MDAS ХММЛ. Промежуточный-1 — 4 (100%) РАКС-Т ³ . Высокий DIPSS+ ПМФ ³ . Высокий Sokal ХМЛ ³ . Промежуточный
Коморбидность (индекс)	Низкий — 2 (14,3%) Промежуточный — 8 (57,1%) Высокий — 4 (28,6%)	Низкий — 2 (33,3%) Промежуточный — 2 (33,3%) Высокий — 2 (33,3%)	Низкий — 5 (71,4%) Промежуточный — 2 (28,6%)

IPSS, MRC, MDAS, DIPSS, Sokal — международные прогностические шкалы; НД — нет данных; РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов; ФА — фаза акселерации.

¹ ХММЛ-1 и ХММЛ-2 соответственно у 1 и 3 больных.

² ХММЛ-2.

³ По 1 больному.

Таблица 2. Показания, по которым децитабин был назначен больным с миелоидными неоплазиями

Показания	МДС, n = 14	ОМЛ, n = 6	МПН, n = 7	Всего, n = 27
Первая линия	8 (57,1%)	2 (33,3%)	3 (42,9%)	13 (48,1%)
Прогрессия/трансформация	4 (28,6%)	—	2 (28,6%)	6 (22,2%)
Неэффективность/резистентность	2 (14,3%)	3 (50,0%)	2 (28,6%)	7 (26,0%)
Токсичность предшествующей терапии	—	1 (16,7%)	—	1 (3,7%)

Таблица 3. Характеристика пациентов, ответивших на терапию децитабином

Пациент	Возраст, лет	Диагноз	Кариотип	Мутации ¹	Прогноз	Дако ²	Ответ	Течение болезни
Л.Р.	72	РАИБ-2	XX	<i>FLT3</i> / <i>NPM1</i> ⁻	Промежуточный-2	1/16	ПР	Остается под наблюдением 36 мес.
Д.Т.	52	РАИБ-1	add(1)(p32),del(5)(q15),-7,-16,-17	<i>FLT3</i> / <i>NPM1</i> ⁻	Промежуточный-2	1/5	ПР. ПЦО	Трансформация в ОМЛ 7 мес. Смерть 10 мес.
М.Р.	43	РАИБ-2	del(5)(q32)	НД	Высокий	2/3	К/МР	Смерть 2,5 мес.
П.Е.	54	ХММЛ-2	t(6;12)(p12;p13)	НД	Промежуточный-1	4/7	К/МР	Трансформация в ОМЛ 12 мес. Смерть 16 мес.
Б.Г.	62	ХММЛ-2	XY	<i>FLT3</i> / <i>NPM1</i> ⁺	Промежуточный-1	2/4	К/МР	Остается под наблюдением 12 мес. ³
Е.О.	36	РАИБ-2	XX	<i>FLT3</i> / <i>NPM1</i> ⁻	Промежуточный-2	4/7	Ст. ГУЭ	Трансформация в ОМЛ 12 мес. Смерть 14 мес.
С.В.	45	РАИБ-2	-7	<i>FLT3</i> / <i>NPM1</i> ⁺	Промежуточный-2	2/5	Ст. ГУЭ	Остается под наблюдением 12 мес. (аллоТГСК)
К.Ю.	76	РАИБ-2	ins(11)(q13); -Y	<i>FLT3</i> / <i>NPM1</i> ⁻	Промежуточный-2	3/4	Ст. ГУЭ	Остается под наблюдением 7 мес.
К.Б.	64	РАИБ-2	del(3)(q22), del(11)(q23)	НД	Промежуточный-2	2/3	Ст. ГУЭ	Остается под наблюдением 4 мес.
З.В.	62	РАИБ-2	XY	НД	Промежуточный-1	2/2	Ст. ГУЭ	Остается под наблюдением 3 мес.
Б.Г.	64	ХММЛ-1	XY	<i>FLT3</i> / <i>NPM1</i> ⁻	Промежуточный-1	2/6	Ст. ГУЭ	Прогрессия 11 мес. Смерть 12 мес.
Н.А.	58	ХММЛ-2	XX	<i>FLT3</i> / <i>NPM1</i> ⁻	Промежуточный-2	3/4	Ст. ГУЭ	Трансформация в ОМЛ 6,5 мес. Смерть 9 мес.
В.В.	59	ХМЛ-ФА	t(9;22)	НД	Промежуточный	1/3	Ст. ГУЭ	Остается под наблюдением 4 мес.

ГУЭ — гематологическое улучшение эритропоэза; К/МР — костномозговая ремиссия; НД — нет данных; ПЦО — полный цитогенетический ответ; РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов; Ст — стабилизация; ФА — фаза акселерации.

¹ В гене *FLT3* были исследованы мутации *ITD* и *TKD*.

² Децитабин. Количество курсов до ответа/общее количество курсов.

³ Дальнейшая судьба неизвестна.

ющего увеличения количества бластных клеток в крови и костном мозге (4 больных).

Децитабин в дозе 135 мг/м²/курс был назначен больному с резистентной формой ОМЛ. В остальных случаях была применена схема с курсовой дозой 100 мг/м².

Ответ получен у 13 (48,1 %) больных. ПР была констатирована у 2 (7,4 %) больных, а костномозговая ремиссия — у 3 (11,1 %). Таким образом, снижение числа бластных клеток в костном мозге менее 5 % было зафиксировано у 5 (18,5 %) больных. Стабилизация заболевания со снижением потребности в донорских эритроцитах была констатирована у 8 (29,6 %) больных.

Распределение больных с ответом на терапию по нозологическим формам было следующим: 5 (71,2 %) из 7 больных МПН, 8 (57,1 %) из 14 больных МДС и 0 (0 %) из 6 больных ОМЛ. Ремиссии, полные и костномозговые, были констатированы у 3 больных МДС и 2 больных ХММЛ.

Отдельные клинико-гематологические показатели 13 больных с улучшением показателей миелограммы и/или крови представлены в табл. 3.

Из 13 больных, ответивших на лечение, у 5 (38,5 %) было выявлено увеличение количества бластов в аспирате костного мозга через 6,5–12 мес. от начала терапии (медиана 11 мес.). Во всех случаях прогрессия заболевания наступила на фоне продолжающейся терапии децитабином, включая 2 больных с ремиссией. Медиана общей выживаемости больных, ответивших на лечение, составила 12,8 мес.

На июль 2011 г. под наблюдением от 3 до 36 мес. оставалось 7 больных. Одному из них через 12 мес. от начала терапии была выполнена аллогенная ТГСК от HLA-совместимого сиблинга. У остальных 6 больных сохраняется достигнутый эффект, в т. ч. ПР у больной МДС и костномозговая ремиссия у больного ХММЛ. У больного ХМЛ после первого курса терапии было констатировано значительное уменьшение печени и селезенки, отсутствие в крови бластных клеток и переходных

форм нейтрофилов. Снижение потребности в трансфузиях донорских эритроцитов на 50 % было расценено как стабилизация.

Для определения факторов, связанных с ответом на терапию, были проанализированы такие показатели, как возраст, вариант заболевания, кариотип и линия терапии.

Выявлено два фактора, оказывающих непосредственное влияние на эффективность децитабина, — кариотип и вариант заболевания.

Медиана общей выживаемости больных с нормальным, другим и комплексным кариотипом была 9,8, 8 и 2 мес. соответственно (рис. 1). Различие в выживаемости было статистически значимым ($p = 0,044$) за счет наихудших показателей, имевших место у больных с множественными хромосомными aberrациями (нормальный + другой кариотип *vs* комплексный; $p = 0,019$).

Медиана общей выживаемости больных МДС, ОМЛ и МПН была 11,2, 5,9 и 4,5 мес. соответственно. Раз-

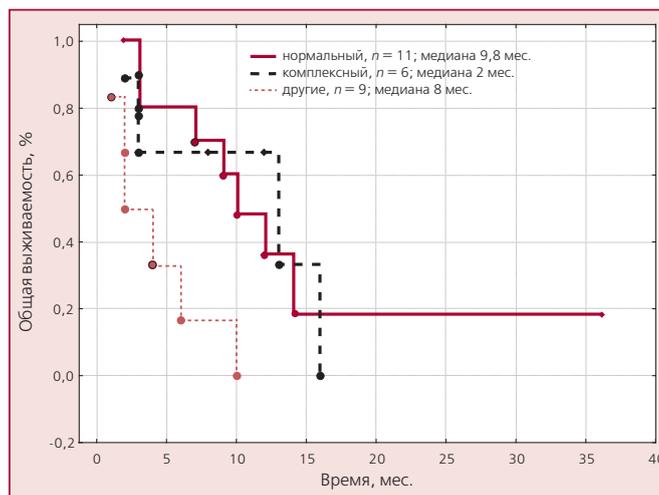


Рис. 1. Общая выживаемость больных с разными вариантами кариотипа

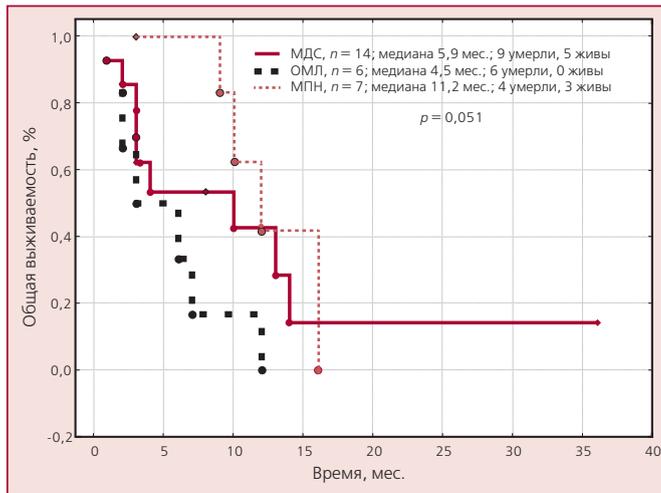


Рис. 2. Общая выживаемость больных с миелоидными неоплазиями

личие имело пограничное значение ($p = 0,051$) (рис. 2). Наихудшие показатели были в группе ОМЛ по сравнению с двумя другими группами ($p = 0,049$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпигенетические нарушения, в частности метилирование ДНК, — непосредственные участники лейкозогенеза. Обратимость гиперметилированного состояния CpG-островков промоторных областей с реэкспрессией генов-супрессоров опухоли под действием лекарственных средств позволяет использовать данный феномен в терапевтических целях [5].

Особенности механизма действия азануклеозидов опосредованы модификацией биологического фенотипа лейкозных клеток и индукцией иммунных механизмов [14, 30], т. е. не носят цитостатический характер и обуславливают отсроченное развитие ответа [31]. Приемлемый профиль токсичности и редкость гипоплазии костного мозга делают привлекательным применение децитабина и 5-азациитидина для лечения не только больных пожилого возраста, но и для молодых больных МДС, в частности, в предтрансплантационный период [18]. Не исключено, что в случае эффективности гипометилирующих препаратов проведение ТГСК может быть отсрочено [2]. В связи с этим децитабин может быть использован в качестве префазы у больных ОМЛ моложе 60 лет с неблагоприятным кариотипом [32].

Простота схемы, в которой децитабин по 20 мг/м² вводится в виде 1-часовой инфузии 1 раз в сутки в течение 5 дней, а также возможность проведения лечения в амбулаторных условиях сделали ее наиболее распространенной в клинической практике [6–9, 15, 17]. Ответ на терапию удается получить у 25–69 % больных. У 24–58 % больных число бластов в костном мозге снижается до менее 5 %. Медиана выживаемости составляет 14–19,4 мес. Общая выживаемость находится в диапазоне от 60 % на срок 6 мес. до 48–71 % на срок 2 года [6, 15–17, 33]. Варибельность ответов обусловлена составом пациентов, например, в одном исследовании это больные ОМЛ старше 60 лет преимущественно из группы высокого риска [6], в другом — больные с относительно благоприятными вариантами ХММЛ [33].

Частота общего ответа в проанализированной группе из 27 больных соответствует данным литературы. Вместе с тем преобладание такого варианта ответа, как стабилизация заболевания со снижением потребности в переливаниях донорских эритроцитов, не позволяет признать результаты удовлетворительными. Вполне ожидаемым было получение ответа у основной части больных ХММЛ [33, 34]. В то же время ни одной больной ОМЛ не ответил на лечение децитабином.

При статистическом анализе не было установлено влияния возраста и предшествующего лечения на результаты терапии, что, вероятно, обусловлено небольшим числом больных в исследовании. Тем не менее следует признать, что одним из факторов, негативно влияющих на эффективность терапии, может быть отсроченное назначение децитабина [15, 17, 34]. Так, D. Steensma и соавт. [17] было отмечено снижение частоты ПР у больных МДС с 19 до 11 % в случае указания в анамнезе на предшествующее лечение и длительности заболевания более 1 года. H. Kantarjian и соавт. [34] было установлено отрицательное влияние длительного периода до начала терапии децитабином на вероятность ответа, а проведение лечения в ранний срок положительно отражалось на достижении ответа и общей выживаемости. В отличие от A. Cashen и соавт. [6], которые констатировали ПР у 24 % больных ОМЛ старше 60 лет при назначении децитабина в первой линии, в нашем собственном исследовании только 2 из 6 больных ОМЛ ранее не получали специфического лечения. Вероятно, этот же факт, а именно применение децитабина в качестве второй и последующих линий терапии в период прогрессии заболевания или формирования резистентности к цитостатическим агентам, послужил одной из причин низкой эффективности препарата у больных МДС. Так, если в проведенном исследовании у больных МДС частота ремиссий была 21,4 % и медиана выживаемости 5,9 мес., то в исследовании ADOPT эти же показатели составили 32 % и 19,4 мес. [17], а в исследовании DIVA — 36 % и 17,7 мес. соответственно [16].

Прогрессия заболевания в течение первого года у 38,5 % больных, ответивших на лечение (включая пациентов с ремиссией) и продолжающих получать терапию, свидетельствует о комплексном характере патобиологических процессов, принимающих участие в лейкозогенезе, и недостаточности только лишь реактивации генов-супрессоров опухоли [14, 31, 35–38] для достижения длительного и стабильного клинико-гематологического ответа. Одним из возможных вариантов усиления лечебного действия может быть комбинация децитабина с ингибиторами гистондеацетилазы или цитостатическими препаратами. Однако совместное назначение децитабина в дозах, оказывающих гипометилирующее действие, с химиопрепаратами ограничено дозозимитирующей токсичностью [39]. В свою очередь, присоединение вальпроевой кислоты, не увеличивая частоту ПР, сопровождается возрастанием случаев с тяжелой энцефалопатией [35].

Вместе с тем можно предположить, что наряду с гетерогенным составом больных и сроком назначения терапии немаловажное влияние на результаты проведенного исследования оказали примененные схемы терапии.

К настоящему времени помимо зарегистрированных схем клиническую апробацию прошло еще несколько режимов введения децитабина [30, 35, 40, 41]. Так, в

исследовании P. Wijermans и соавт. [41] доза децитабина была эскалирована с 50 до 75 мг/м²/сут. Препарат вводили в виде постоянной суточной инфузии в течение 72 ч каждые 6 нед. Ответ был зарегистрирован у 54 % больных МДС высокого риска. Наряду с этим у всех больных имела место глубокая цитопения с частым присоединением инфекций, потребовавших госпитализации. Осложнения в период цитопении послужили причиной смерти 5 больных. Эти данные в совокупности с тем фактом, что только у 2 больных имело место постепенное развитие ответа, позволили предположить миелотоксический механизм действия выбранной схемы.

По данным J. Issa и соавт. [31], оптимальной схемой для лечения больных с рефрактерными вариантами онкогематологических заболеваний, включая ОМЛ, МДС и ХМЛ, представляется длительное введение небольших доз децитабина: внутривенно в течение 1 ч по 15 мг/м²/сут 10 дней каждые 6 нед. Увеличение дозы до 20 мг/м²/сут или удлинение периода введения до 15–20 дней не сопровождалось повышением частоты ПР. Несмотря на то что в процессе терапии не было обнаружено достоверного изменения статуса метилирования гена *p15*, постепенное снижение числа бластных клеток в костном мозге и крови наряду с редкими эпизодами гипоплазии костного мозга позволило авторам предположить механизм действия, отличный от цитотоксического. В последующем при лечении больных ХМЛ с резистентностью к иматинибу доза децитабина в данной схеме (5 дней введения, 2 дня перерыва, 5 дней введения) была редуцирована до 10 мг/м²/сут из-за миелосупрессии [40].

В то же время W. Blum и соавт. [35] было установлено, что у больных ОМЛ оптимальная биологическая доза децитабина — 20 мг/м²/сут в виде однократной 1-часовой инфузии в сутки в течение 10 дней каждые 28 дней. В этом случае у 5 из 6 обследованных больных было установлено увеличение экспрессии генов *p15* и *ER* на 100 % и более по сравнению с исходным уровнем. Достижение ПР коррелировало с феноменом увеличения экспрессии гена *ER* (но не гена *p15*), выраженным в большей степени при назначении децитабина в дозе 20 мг/м²/сут по сравнению с 15 мг/м²/сут ($p = 0,08$). Более того, было установлено, что уровень снижения метилирования в незрелых клетках CD34+ костного мозга больше при 1-часовой инфузии, чем при длительном введении децитабина ($p = 0,06$) [32].

При использовании 10-дневной схемы с введением децитабина по 20 мг/м²/сут у 53 ранее не леченных больных ОМЛ с медианой возраста 74 года ПР была получена в 34 (64 %) случаях независимо от возраста и особенностей кариотипа. Так, у пациентов с нормальным и комплексным кариотипами частота ПР составила 52 и 50 % соответственно. Количество курсов до достижения ПР было от 1 до 6. Медиана общей и безрецидивной выживаемости составила 55 и 46 нед. При проведении данной схемы наиболее частыми были инфекционные осложнения (58 %), послужившие причиной смерти 8 больных в первые 8 нед. [24].

Представленные данные литературы позволяют предположить, что для лечения больных ОМЛ целесообразным может быть использование других схем лечения децитабином. Это могут быть курсы с удлинением периода введения без существенного увеличения курсовой дозы (100–150 мг/м² в течение 10 дней) [30, 40] или удлинением периода введения одновременно с увеличением

курсовой дозы (200 мг/м² в течение 10 дней) [35, 24]. Для окончательного определения оптимальной схемы терапии децитабином и оценки ее эффективности по сравнению со стандартными режимами лечения больных ОМЛ пожилого возраста, например малыми дозами цитарабина, необходимы дополнительные клинические исследования. Вместе с тем не вызывает сомнения, что увеличение длительности введения децитабина поможет избежать в ряде случаев неоправданной отмены лечения. Так, у 4 из 6 больных ОМЛ в анализируемой группе терапия децитабином была прервана после первого 5-дневного курса ввиду прогрессирующего нарастания числа лейкозных клеток. Более того, привлекательность схемы с введением децитабина в течение 10 дней обусловлена возможностью достигать ответ у пациентов с множественными цитогенетическими поломками [24]. Не исключено, что в этом случае в отличие от проведенного исследования кариотип может утратить свое значение как маркер неблагоприятного прогноза.

Собственные результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что децитабин служит элементом алгоритма лечения больных с некоторыми миелоидными неоплазиями, прежде всего МДС и МПН. Для получения ожидаемого эффекта необходимо соблюдать несколько условий, принципиальным из которых является оптимизация срока начала терапии. Рассматривая децитабин как препарат выбора для лечения преимущественно больных пожилого возраста или лиц, которым не показано или нежелательно стандартное цитостатическое лечение, следует отдать ему предпочтение как препарату первой линии. В то же время, согласно полученным данным, решение о назначении децитабина больным с множественными хромосомными aberrациями должно быть взвешенным и приниматься после всестороннего анализа дополнительных клинико-гематологических показателей, а именно: числа бластных клеток в костном мозге, варианта IPSS-прогноза, сопутствующих заболеваний, соматического статуса пациента. Возможно, что результаты лечения больных с крайне неблагоприятным прогнозом могут быть существенно улучшены при назначении комбинации препаратов, направленных на разные биологические мишени. Ответ за результатами проспективных рандомизированных исследований.

К другим факторам повышения частоты общего ответа на терапию децитабином относятся тщательный клинико-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) [28].

Наряду с этим представляется сомнительной клиническая эффективность децитабина у больных ОМЛ, особенно с рецидивами и/или резистентным течением заболевания. В этих случаях следует предположить важную роль схемы введения децитабина, которая может отличаться от зарегистрированных режимов. Однако следует заметить, что применение новых схем возможно только в рамках клинических исследований.

Немаловажное значение имеет и характер терапии после достижения ответа. Несмотря на отсутствие стандартов лечения, следует помнить о том, что поиск донора гемопоэтических стволовых клеток и направление на

аллогенную ТГСК должны быть бесспорным условием лечения молодых пациентов. В остальных случаях вопрос о продолжении терапии децитабином или ее отмене с назначением биологических модуляторов либо цитостатических препаратов должен решаться индивидуально [42].

ЛИТЕРАТУРА

- Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 491–8.
- Garcia-Manero G., Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 516–23.
- Della Porta M.G., Malcovati L., Strupp C. et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011; 96: 441–9.
- www. NCCN.com
- Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Аксенова В.Ю. Метилирование промотерных областей генов как один из механизмов лейкозогенеза и «мишень» для лекарственного воздействия при лечении больных миелоидными неоплазиями. *Вестн. гематол.* 2011; 2: 78–85.
- Cashen A.F., Schiller G.J., O'Donnell M.R., DiPersio G.F. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 556–61.
- Oki Y., Kantarjian H.M., Gharibyan V. et al. Phase II study of low-dose decitabine in combination with imatinib mesylate in patients with accelerated or myeloid blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2007; 109: 899–906.
- Danilov A.V., Relias V., Feeney D.M., Miller K.B. Decitabine is an effective treatment of idiopathic myelofibrosis. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 131–46.
- Mascarenhas J., Navadaa S., Malonea A. et al. Therapeutic options for patients with myelofibrosis in blast phase. *Leuk. Res.* 2010; 34: 1246–9.
- 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.
- Yang A.S., Doshi K.D., Choi S.W. et al. DNA methylation changes after 5-Aza-2'-deoxycytidine therapy in patients with leukemia. *Cancer Res.* 2006; 66: 5495–503.
- Saba H.J. Decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2007; 3: 807–17.
- 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.
- 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. *Blood* 2007; 109: 52–7.
- Iastrebnier M., Jang J.A., Nucifora E. et al. Decitabine in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: Argentinian/South Korean multi-institutional clinical experience. *Leuk. Lymphoma* 2010; 51: 2250–7.
- Lee J.H., Jang J.H., Park J. et al. A prospective multicenter observational study of decitabine treatment in Korean patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011; Jun 9 [Epub ahead of print].
- Steensma D.P., Baer M.R., Slack J.L. 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. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3842–8.
- Kantarjian H.M., O'Brien S., Huang X. et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer* 2007; 109: 1133–7.
- Ravandi F., Issa J.P., Garcia-Manero G. et al. Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities. *Cancer* 2009; 115: 5746–51.
- Kim D.-Y., Lee J.-H., Park Y.-H. et al. Feasibility of hypomethylating agents followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transpl.* 2011; 11 [Epub ahead of print].
- Ustun C., Kalla A., Farrow S. et al. Decitabine as "bridge therapy" to a MUD transplant in relapsed AML postautologous stem cell transplantation. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 825–7.
- Silva L.P., Lima M., Kantarjian H. et al. Feasibility of allo-SCT after hypomethylating therapy with decitabine for myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transpl.* 2009; 43: 839–43.
- Ruter B., Wijermans P., Claus R. et al. Preferential cytogenetic response to continuous intravenous low-dose decitabine administration in myelodysplastic syndrome with monosomy 7. *Blood* 2007; 110: 1080–2.
- Blum W., Garzon R., Klisovic R.B. et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *PNAS* 2010; 107: 7473–8.
- Hatoum H.T., Lin S.J., Buchner D., Kim E. Use of hypomethylating agents and associated care in patients with myelodysplastic syndromes: a claims database study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27: 1255–62.
- Lee J.H., Lee K.H., Lee J.H. et al. Decreased incidence of febrile episodes with antibiotic prophylaxis in the treatment of decitabine for myelodysplastic syndrome. *Leuk. Res.* 2011; 35: 499–503.
- Steensma D.P., Stone R.M. Practical recommendations for hypomethylating agent therapy of patients with myelodysplastic syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2010; 24: 389–406.
- Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М., Шихбабаева Д.И. и др. Опыт применения дакогена для лечения больных миелодиспластическим синдромом и хроническим миеломоноцитным лейкозом. *Онкогематология* 2009; 2: 28–34.
- Sorror M., Maris M., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912–9.
- Oki Y., Jelinek J., Shen L. et al. Induction of hypomethylation and molecular response after decitabine therapy in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2008; 111: 2382–4.
- Issa J.P., Garcia-Manero G., Giles F.J. et al. Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies. *Blood* 2004; 103: 1635–40.
- Scandura J.M., Roboz G.J., Moh M. et al. Phase I study of epigenetic priming with decitabine prior to standard induction chemotherapy for patients with AML. *Blood* 2011; 25 [Epub ahead of print].
- Aribi A., Borthakur G., Ravandi F. et al. Activity of decitabine, a hypomethylating agent, in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer* 2007; 109: 713–7.
- 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.
- Blum W., Klisovic R.B., Hackanson B. et al. Phase I study of decitabine alone or in combination with valproic acid in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3884–91.
- Lehmann U., Dobbstein C., Fenner M. et al. Complete cytogenetic remission after decitabine treatment in a patient with secondary AML harbouring high p15^{INK4b} gene methylation and high global DNA methylation. *Ann. Hematol.* 2009; 88: 275–7.
- Shen L., Kantarjian H., Guo Y. et al. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2009; 28: 605–13.
- Si J., Bomber Y.A., Shu J. et al. Chromatin remodeling is required for gene reactivation after decitabine-mediated DNA hypomethylation. *Cancer Res.* 2010; 70: 6968–77.
- George R.E., Lahti J.M., Adamson P.C. et al. Phase I study of decitabine with doxorubicin and cyclophosphamide in children with neuroblastoma and other solid tumors: a children's oncology group study. *Pediatr. Blood Cancer* 2010; 55: 629–38.
- Issa J.P., Gharibyan V., Cortes J. et al. Phase II study of low-dose decitabine in patients with chronic myelogenous leukemia resistant to imatinib mesylate. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3948–56.
- Wijermans P.W., Krulder J.W.M., Huijgens P.C., Neve P. Continuous infusion of low-dose 5-Aza-2'-deoxycytidine in elderly patients with high risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1997; 11: 1–5.
- Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М. Некоторые аспекты диагностики, прогнозирования и лечения миелодиспластического синдрома. *Вестн. гематол.* 2008; 3: 45–53.