

## Возможности лечения миелодиспластических синдромов и роль эпигенетической терапии

А.Д. Ширин

### Possibilities for the treatment of myelodysplastic syndromes and the role of epigenetic therapy.

A.D. Shirin

#### Keywords:

myelodysplastic syndromes, MDS, epigenetic therapy, azacitidine, vidaza, decitabine, dacogen, valproic acid

N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: shirin-crc@mtu-net.ru

#### Ключевые слова

миелодиспластические синдромы, МДС, эпигенетическая терапия, азацитидин, видаза, децитабин, дакоген, вальпроевая кислота

#### ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕРАПИИ МДС

С момента создания ФАБ-классификации миелодиспластических синдромов (МДС) прошло 25 лет.<sup>1</sup> За этот достаточно продолжительный период времени во многих областях онкогематологии наблюдался существенный прогресс как в понимании биологии заболеваний, так и в лечении. Вместе с тем терапия МДС остается сложной и нерешенной проблемой. Только с 2004г. в арсенале врачей появились препараты, официально одобренные к применению при МДС организацией FDA (Food and Drug Administration) в США: 5-азацитидин (Видаза), децитабин (Дакоген) и леналидомид (Ревлимид). Один из них, Дакоген, с 2006г. зарегистрирован и в России (владелец прав на распространение — компания Янссен Фармацевтика Н.В.).

Как и в отношении других гемобластозов, взгляды на лечение МДС постоянно претерпевают изменения, что связано с тенденцией к индивидуализации терапии (на основании факторов прогноза), появлением новых лекарственных средств и результатов использования уже изученных агентов в разных режимах и комбинациях, а также в силу того, что многие препараты обладают полифункциональной активностью. В связи с этим классифицировать методы лечения достаточно сложно.

Традиционно в работах, посвященных проблеме лечения МДС, обозначались следующие разделы: химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), использование индукторов дифференцировки. Зачастую к отдельным группам относили симптоматическое

лечение, гормонотерапию, использование ростовых факторов и модификаторов биологических реакций (последняя преимущественно включала в себя интерфероны). В дальнейшем с появлением целого ряда новых препаратов и направлений в лечении в публикациях и на конференциях стали выделять одноименные группы. Так, в разделе «новые направления исследований» А.Ф. List<sup>2</sup> перечисляет следующие группы: ингибиторы метилирования ДНК, аминотиолы, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы фарнесилтрансферазы (FTIs), ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы рецептора тирозинкиназы (SU5416 и SU6668), талидомид и его аналоги, триоксид мышьяка. На Международном симпозиуме по МДС в 2005 г. в группе «новые препараты» помимо перечисленных рассматривались вальпроевая кислота (в том числе в сочетании с полностью транскрипционной кислотой — АТРА), индуктор апоптоза — эксисулинд (exisulind), золедроновая кислота (в качестве ингибитора пролиферации и дифференцировки клеток, составляющих субстрат ювенильного миеломоноцитарного лейкоза — ЮММЛ или JMML), депсипептид (ингибитор гистондеацетилазы) и некоторые другие агенты. Безусловно, подобная градация не в полной мере характеризует свойства лекарственных средств и в большей степени направлена на упрощение понимания используемых методов лечения. Этими препаратами не ограничивается весь перечень средств, которые исследуются при МДС, что отражает во многом поисковый характер клинических испытаний и неудовлетворительные результаты лечения.

Таблица 1. Шкала IPSS оценки прогностических признаков МДС, 1997

Признак	Число баллов
Число бластных клеток в костном мозге	
< 5	0
5–10	0,5
11–20	1,5
21–30	2,0
Кариотип	
Благоприятный (нормальный кариотип, 5q-, 20q-, -Y)	0
Неблагоприятный ( 3 аномалии и аномалии хромосомы 7)	1,0
Промежуточный (остальные аномалии)	0,5
Характер цитопении	
0/1-ростковая	0
2/3-ростковая	0,5

Примечание. Цитопенией считается уровень гемоглобина менее 10 г/дл, нейтрофилов — менее  $1,8 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов — менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Настолько многосторонние попытки поиска эффективной терапии МДС объясняются особенностями биологии и патогенеза, гетерогенностью вариантов болезни и сложностью выбора «мишени» для таргетной терапии.

В литературе описывается множество событий, наблюдающихся в опухолевой клетке и иммунной системе, однако их последовательность и значение в формировании МДС окончательно не определены. Общепринято мнение о первичном поражении кроветворной стволовой клетки с развитием неопластического клона/клонов. Характерной чертой является тенденция к формированию блока дифференцировки на уровне бластных клеток с последующим развитием острого лейкоза. Частота трансформации в острый лейкоз (ОЛ) существенно варьирует и зависит от ряда факторов, одним из которых является вариант заболевания. Поскольку важным признаком в классификации МДС является число бластных клеток в крови и/или в костном мозге, условно выделяют ранние варианты (с числом бластных клеток в костном мозге менее 5%) и продвинутые, или поздние, ( $\geq 5\%$  бластов в костном мозге). В случаях с увеличенным числом бластов вероятность трансформации в ОЛ достоверно выше.

В связи с гетерогенностью вариантов МДС, неоднородностью популяции больных (например, по возрасту, общему состоянию, выраженности цитопении и необходимости в гемотрансфузиях, уровню эндогенного эритропоэтина) возникает вопрос о выборе оптимальной терапии. Одним из основных факторов для решения этой задачи является определение прогностической группы (группы риска), к которой относится конкретный больной. Со времени создания классификации МДС разработано несколько систем прогноза, получивших широкое распространение. В большинстве случаев, согласно этим системам, выделялись 3 группы прогноза — благоприятная, промежуточная и неблагоприятная. На протяжении последних 10 лет общепринятой является Международная числовая система оценки прогноза МДС (International Prognostic Scoring System — IPSS)<sup>3</sup> (табл. 1).

Каждый прогностический признак оценивается в баллах. В соответствии с суммарным числом баллов больных объединяют в 4 группы: низкого (0 баллов), промежуточного-1 (0,5–1,0 балла), промежуточного-2 (1,5–2,0 балла) и высокого (2,5 балла и выше) риска. Общая выживаемость (ОВ) и вероятность трансформации в ОЛ в разных прогностических группах представлена в табл. 2.

Многие исследователи разделяют больных на 2 группы: с принципиально благоприятным прогнозом (с низким и промежуточным-1 риском) и неблагоприятным (с высоким и промежуточным-2 риском). В связи с тем что цитогенетическое исследование может быть недоступным или неинформативным, предлагается использовать какую-либо из ранее

Таблица 2. Прогностическое значение групп риска по шкале IPSS\*

Группы риска	Медиана ОВ, годы	Сроки трансформации МДС в острый лейкоз у 25% больных, годы
Низкий	5,7	9,4
Промежуточный-1	3,5	3,3
Промежуточный-2	1,2	1,1
Высокий	0,4	0,2

\*IPSS была разработана на основании анализа больных только первичными МДС, не получавших интенсивную химиотерапию (допускалось предшествующее лечение малыми дозами химиопрепаратов для приема внутрь и ростовыми факторами). Из анализа были исключены случаи пролиферативного варианта хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ с числом лейкоцитов в анализе крови более  $12 \times 10^9/\text{л}$ ). Приемлемость градации IPSS для пациентов со вторичными МДС достаточно спорная. Большинство исследователей единодушно относят случаи МДС, развившиеся после предшествующей химиотерапии и/или лучевой терапии по поводу других заболеваний (например, МДС после химиолучевого лечения рака молочной железы или других опухолей) к прогностически крайне неблагоприятной группе.

предложенных прогностических систем или крайне упрощенное разделение больных на 2 группы, при котором учитывается только число бластных клеток в костном мозге и/или крови, с благоприятным (менее 10% бластов) и неблагоприятным (10% бластов и более) прогнозом.

В 2007 г. обсуждалось создание новой числовой прогностической системы на основе ВОЗ-классификации МДС (WHO classification-based prognostic scoring system — WPSS) в том числе из-за того, что при разработке IPSS учитывались ФАБ-варианты МДС, включая рефрактерную анемию с избытком бластов в стадии трансформации (РАИБ-Т).<sup>4</sup> Помимо хорошо известных прогностических признаков WPSS включает фактор необходимости проведения гемотрансфузий. WPSS выделяет 5 прогностических групп. Несмотря на новые предложения, «золотым стандартом» по-прежнему остается IPSS.<sup>5</sup>

Поскольку далее будут рассмотрены различные методы лечения и их эффективность, следует отметить, что предложения для использования унифицированной объективной оценки ответа на терапию и соответствующие критерии были опубликованы только в 2000 г. Международной рабочей группой (IWG).<sup>6</sup> Они включают влияние лечения на естественное течение болезни, гематологическое улучшение, цитогенетический ответ и оценку качества жизни. В табл. 3 эти признаки объединены в группы, более удобные для восприятия.

В 2006 г. были опубликованы обновленные критерии ответа на терапию.<sup>7</sup> Изменения относились, в частности, к критериям ПР, ЧР, ГУ. Введено понятие полной костномозговой ремиссии. Критерии ответа на терапию были адаптированы к классификации ВОЗ и к результатам лечения МДС новыми препаратами (Видаза, Дакоген, Ревлимид). Во многих современных публикациях встречается оценка результатов лечения в соответствии с критериями IWG от 2000 г., т. к. крупные международные исследования были начаты еще до поправок, внесенных в 2006 г.

Таблица 3. Терминология оценки результатов лечения МДС (по данным IWG)

Морфологические критерии	Полная ремиссия (ПР); частичная ремиссии (ЧР); стабилизация заболевания; неудача лечения; рецидив после ПР или ЧР; прогрессирование заболевания; трансформация в ОМЛ; гематологическое улучшение (ГУ) эритропоза, гранулоцитопоза, тромбоцитопоза (большое или малое)
Цитогенетические критерии	Большой (полный) цитогенетический ответ Малый (неполный) цитогенетический ответ
Отдаленные результаты терапии	Общая выживаемость; бессобытийная выживаемость; выживаемость, свободная от прогрессирования; безрецидивная выживаемость; причинно-специфические смертельные исходы (смерть, обусловленная осложнениями МДС)
Качество жизни	Определяется стандартными методами анкетирования

## ПРИМЕНЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Использование полихимиотерапии, аналогичной таковой при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ), позволяет получить высокую частоту ПР — 50–70%. Однако продолжительность ремиссий относительно короткая (как правило менее 1,5 года), а лечение сопровождается высокой токсичностью и ранней летальностью (до 30%). Однозначные данные о достоверном увеличении продолжительности жизни больных или об уменьшении вероятности трансформации в ОЛ в определенных группах больных МДС отсутствуют. В разных исследованиях авторы сообщают о статистически значимых положительных результатах в разных прогностических группах.

В связи с высокой токсичностью стандартных и интенсивных программ терапии вполне логичны исследования химиопрепаратов в малых дозах. Тем не менее и это направление оказалось малоэффективным. Наиболее демонстративным является использование малых доз цитарабина. Частота ПР составляет 15–20% без увеличения выживаемости. Более обнадеживающие результаты получены при использовании топотекана (Гикамтин) — ингибитора топоизомеразы I. Лечение малыми дозами мелфалана, идарубицина также не получило широкого распространения. В 2007 г. были опубликованы результаты II фазы многоцентрового исследования нового алкилирующего агента — Клоретазина (Cloretazine) у пациентов старше 60 лет с впервые выявленными ОМЛ и МДС высокой группы риска. Частота ответа у больных с первичным ОМЛ, вторичным ОМЛ и МДС составила 50, 11 и 40% соответственно. Однако в общей группе медиана ОВ составила 3 мес, к окончанию 1 года наблюдения выживаемость составила 14%. В группе больных с ПР эти показатели составили 5 мес и 28%.<sup>8</sup> Следует отметить, что в исследование были включены только 15 больных МДС.

Определенные надежды возлагаются на новый нуклеозидный аналог (аналог аденозина) — клофарабин (clofarabine, Clolar, Clofarex).<sup>9</sup> Применение клофарабина у пожилых больных ОМЛ позволяет получить ПР в 59% случаев.<sup>10</sup> У пациентов с ОМЛ старше 70 лет сообщается о частоте ПР 44%.<sup>11</sup> При МДС промежуточного и неблагоприятного прогноза получено до 67% ПР,<sup>12</sup> однако пока число пациентов невелико для однозначных выводов.

Необходимо подчеркнуть, что единственным методом лечения, позволяющим существенно увеличить продолжительность жизни больных МДС, является аллогенная ТГСК. Длительная безрецидивная выживаемость у больных с благоприятным прогнозом достигает 60–70%, а с неблагоприятным — менее 50% (частота рецидивов 35–40%).<sup>13</sup> Однако применение аллогенной трансплантации не всегда возможно в связи с пожилым возрастом большинства больных и отсутствием идентичного родственного донора. Наибольшая эффективность достигается в тех случаях, когда донором является полностью HLA-совместимый (HLA-идентичный) сиблинг. Аллогенная ТГСК также позволяет получить наилучшие результаты по сравнению с другими методами лечения при вторичных МДС и ОМЛ. После достижения ПР при невозможности проведения аллогенной ТГСК может осуществляться аутологичная при проведении клинических исследований.

Продолжает изучаться терапия, направленная на индукцию дифференцировки опухолевых клеток. К этой группе относят производные витамина D<sub>3</sub>, витамина А, гексаметилен бисацетамид, некоторые авторы включают и интерфероны. Монотерапия данными препаратами оказалась менее успешной, чем ожидалось. ПР почти не достигаются. В настоящее время проводятся исследования ком-

бинаций индукторов дифференцировки и препаратов из других групп.

Лечение цитокинами (в основном эритропоэтином и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором — Г-КСФ) можно отнести и к группе индукторов дифференцировки, и к симптоматической терапии, и к ингибиторам апоптоза. Использование Г-КСФ и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в монорежиме не рекомендуется из-за отсутствия данных об увеличении выживаемости и о предупреждении развития инфекций в тех случаях, когда они назначаются только с целью коррекции числа нейтрофилов. Использование этих препаратов допускается в комплексной терапии рецидивирующих или резистентных бактериальных инфекций при нейтропении.

Применение эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП или ESAs — эритропоэстимулирующих агентов) при МДС заслуживает отдельного внимания. Для эпоэтина (ЭПО) альфа/бета и дарбэпоэтина альфа имеются официальные показания к применению при опухолях немиелоидной природы, однако препараты этой группы фигурируют практически во всех литературных обзорах МДС, а также в рекомендациях по лечению. Дискуссия по этому вопросу между разными медицинскими организациями и FDA продолжается. В конце 1990-х годов в качестве достаточно эффективной терапии сообщалось о начальной дозе ЭПО 150 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно не менее 4–8 нед,<sup>14</sup> что в среднем не превышает 40 000 МЕ в неделю. В дальнейшем было продемонстрировано, что увеличение дозы препарата в процессе лечения с 40 000 до 60 000 МЕ увеличивает общую эффективность с 12,6 до 27,1% при проведении первой оценки через 6 нед, а повторной (после увеличения дозы) — через 12 нед. Помимо этого, исследования показали, что эффективность может быть выше при увеличении длительности терапии. Имеются данные и о большем эффекте при назначении ЭПО в начальной дозе 80 000 МЕ в неделю в течение 4 нед с последующим снижением дозы до 40 000 МЕ в неделю. До 2007 г. Национальное общество комплексного изучения рака США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) рекомендовало использовать ЭПО по 150–300 МЕ/кг ежедневно подкожно в течение 2–3 мес. У больных с наличием кольцевых сидеробластов рекомендована терапия ЭПО по 150–300 МЕ/кг в день в комбинации с Г-КСФ по 0,3–3 мкг/кг в день. На настоящий момент в рекомендациях NCCN фигурирует доза ЭПО 40 000–60 000 МЕ 1–3 раза в неделю подкожно с оценкой ответа через 6–8 нед. Кроме того, имеются рекомендации по терапии дарбэпоэтином альфа (Аранесп): 150–300 мкг/нед подкожно. При числе кольцевых сидеробластов 15% и более используют ЭПО в прежней дозе или дарбэпоэтин альфа по указанной выше схеме в комбинации с Г-КСФ по 1–2 мкг/кг в день 1–3 раза в неделю подкожно. Практически все исследователи считают необходимым определять уровень эндогенного ЭПО до начала лечения. При уровне эндогенного ЭПО свыше 500 ед/л лечение эритропоэтином не показано, большая эффективность наблюдается при уровне эндогенного эритропоэтина до 200 ед/л.

Угнетение апоптоза клеток костного мозга направлено на улучшение показателей гемопоэза (уменьшение выраженности цитопении) без уничтожения неопластических клеток так такового. К препаратам этой группы относят этиол (Амифостин), который также индуцирует пролиферацию предшественников миелопоэза, пентоксифиллин, ингибирующий секрецию ФНО- $\alpha$ , инфликсимаб (infliximab, Remicade) — моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ , этанерцепт (etanercept, Enbrel) — растворимый рецептор

ФНО- $\alpha$ . Некоторые авторы включают в эту группу циклоспорин А (ЦСА).

Эффективность иммуносупрессивных препаратов, ЦСА и антигитомоцитарного глобулина (АТГ) широко освещена в литературе. Препараты демонстрируют наибольшую активность при гипопластическом варианте МДС, при отсутствии увеличения числа бластных клеток в костном мозге, нормальном кариотипе, наличии лимфоидных узелков (очаговых скоплений лимфоидных клеток), наличии клона клеток, составляющих субстрат пароксизмальной ночной гемоглобинурии, и у HLA-DR-15-позитивных больных.<sup>15-17</sup>

К ингибиторам фарнесилтрансферазы относятся типифарниб (Zarnestra, R115777) и лонафарниб (Sarasar, SCH66336). Фарнесилтрансфераза является ферментом, участвующим в превращении белка RAS в его активную форму, что приводит к увеличению клеточной пролиферации. Действие препаратов этой группы направлено на подавление синтеза активной формы белка RAS. Результаты II фазы исследования типифарниба у больных МДС ( $n = 82$ ) промежуточного-1 и более высокого риска продемонстрировали ответ на лечение в 32% случаев, включая 15% ПР (11 пациентов), 17% ГУ (14), 45% стабилизацию заболевания (37).<sup>18</sup>

Ряд препаратов обладает свойством ингибирования ангиогенеза. Этот механизм действия и иммуномодулирующий эффект рассматриваются в качестве основных у талидомида (thalidomide, Thalidomid). По данным II фазы клинического исследования препарата, улучшение показателей гемопоэза отмечено у 25 из 48 больных МДС.<sup>19</sup> В другом исследовании общий эффект получен в 49% случаев. В среднем, по данным разных исследований, частота ликвидации зависимости от гемотрансфузий достигает 25% (у пациентов с необходимостью их проведения и благоприятным прогнозом). У 18% пациентов, не ответивших на лечение ЭПО, уменьшается необходимость в гемотрансфузиях. Цитогенетический ответ и ПР не были получены, улучшение гемопоэза отмечено у 16 из 83 больных.<sup>20</sup> Ингибирование ангиогенеза достигается и при использовании моноклональных антител к VEGF (rhMab VEGF) — препарата бевацизумаб (bevacizumab, Avastin). На сегодняшний день имеются ограниченные данные о его эффективности при МДС.

Единственным препаратом этой группы, зарегистрированным FDA для лечения МДС, является леналидомид (CC-5013, Ревлимид) — производное талидомида. Препарат характеризуется отсутствием нейротоксичности, большей активностью по сравнению с талидомидом в обеспечении сигнального пути ЭПО и превосходит талидомид более чем в 100 раз в отношении уменьшения синтеза ФНО- $\alpha$ . Основным механизмом действия считается иммуномодулирующий эффект. Леналидомид индуцирует Т-клеточную пролиферацию, продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона-гамма. Препарат *in vitro* ингибирует пролиферацию неопластических гемопоэтических клеток, особенно с делецией хромосомы 5. Он способен вызывать «арест» клеточного цикла и/или индукцию апоптоза разных клеточных культур: Natalwa (лимфома Бёркитта с делецией хромосомы 5), KG-1 (ОМЛ с делецией хромосомы 5) и Loucy (острый лимфобластный лейкоз с del 5q).<sup>21</sup> Леналидомид показан для лечения пациентов с анемией, требующей проведения гемотрансфузий, и хромосомной аномалией 5q- или без дополнительных цитогенетических аномалий, особенно при низком и промежуточном-1 риске по шкале IPSS.

В исследовании II фазы леналидомида у 148 больных с делецией 5q с низким и промежуточным-1 риском и необходимостью в гемотрансфузиях уменьшение трансфузионной зависимости в 2 и более раза отмечено у 112 (76%) больных,

ликвидация трансфузионной зависимости — у 99 (67%). Медиана срока до получения эффекта составила 4,6 нед, а медиана продолжительности периода отсутствия необходимости в гемотрансфузиях не была достигнута при медиане наблюдения 104 нед. Дисплазия клеток костного мозга перестала определяться у 38% больных, нормализация числа бластных клеток (<5%) — у 74%. Полный цитогенетический ответ получен у 45% больных.<sup>22</sup> Результаты II фазы исследования леналидомида при МДС показали возможность получения 44% полных цитогенетических ремиссий. У больных с отсутствием делеции 5q из групп низкого и промежуточного-1 риска была получена меньшая частота ответа на лечение. По окончательным данным, опубликованным в 2008 г., в другом многоцентровом исследовании II фазы, включавшем больных низкого и промежуточного-1 риска с необходимостью в гемотрансфузиях и отсутствием 5q-, трансфузионная зависимость была ликвидирована у 56 (26%) пациентов, медиана продолжительности этого эффекта составила 41 нед при медиане срока до наступления эффекта 4,8 нед. У 37 из 214 больных не менее чем в 2 раза сократилась потребность в гемотрансфузиях. Общий эффект составил 43%.<sup>23</sup> Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения (30%) и тромбоцитопения (25%).

Как показало исследование Groupe Francophone des Myelodysplasies, у больных с del(5q) отмечены меньшая частота гематологического улучшения со стороны эритропоэза при терапии ЭСП по сравнению с больными с другими хромосомными аномалиями и меньшая продолжительность ответа на терапию. На основании объединенных результатов четырех крупных исследований леналидомида (MDS-001, MDS-002, MDS-003 и PK-002), из 168 больных с del(5q) у 71% отмечены необходимость в трансфузиях двух и более доз эритроцитов в месяц и неудача терапии ЭСП. При использовании леналидомида у этой категории больных в 114 случаях (68%) достигнута независимость от проведения гемотрансфузий, а общая частота трансфузионного ответа (уменьшение числа гемотрансфузий и отсутствие необходимости в них) — в 76%. Различия в частоте случаев трансфузионной независимости в разных группах риска IPSS и при разных цитогенетических результатах исследований отсутствовали. Медиана продолжительность трансфузионной независимости составила 2,2 года. Цитогенетический ответ был получен у 75% больных, а частота ПР составила 48%.<sup>24</sup>

Доклинические исследования триоксида мышьяка (Trisepox) при МДС продемонстрировали его проапоптотические, дифференцирующие и антиангиогенные свойства. Общая эффективность препарата составляет около 30%, имеются сообщения о достижении ПР (единичные случаи). Эффективность трисенокса продолжает изучаться, в том числе в комбинации с вальпроевой кислотой.

Накапливается опыт терапии МДС бортезомибом (Велкейд), используемым для лечения множественной миеломы и относящимся к группе ингибиторов протеасом. В исследовании приняли участие 32 больных, 12 выбыли в процессе лечения. ПР не отмечено, но улучшение показателей гемограммы наблюдалось у 7 (35%) из оставшихся 20 оцененных больных.<sup>25</sup>

При выборе терапии больных МДС периодически возникает вопрос о целесообразности脾эктомии. Имеются отдельные работы об успешном применении хирургического метода лечения, однако они ограничиваются описанием небольших групп пациентов, зачастую со спленомегалией и ЮММЛ или хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ). Однако имеются и более пессимистические сообщения. Например, в публикации 2003 г. сотрудников Mayo Clinic (США) сообщается о проведении 12 операций боль-

ным ХММЛ. Показанием к хирургическому лечению были рефрактерное течение тромбоцитопении и/или механические осложнения, связанные со спленомегалией. 3 из 12 больных умерли в результате непосредственных осложнений спленэктомии, еще 4 — в более позднем послеоперационном периоде. Увеличение числа тромбоцитов отмечено у 4 из 11 больных с наличием тромбоцитопении.<sup>26</sup> В целом спленэктомия рассматривается как опасный и сопряженный с осложнениями вид лечения цитопении при МДС и не рекомендуется.<sup>27</sup> Помимо этого, в крупных обзорах литературы и руководствах по терапии МДС вопрос проведения спленэктомии практически не рассматривается.

К сопроводительной терапии при МДС относят гемотрансфузии эритроцитов и тромбоцитов, антимикробную терапию, в том числе в комбинации с Г-КСФ или ГМ-КСФ, использование комплексонов железа, лечение осложнений специфической терапии. К сопроводительной терапии зачастую относят применение ЭСП, в том числе в сочетании с Г-КСФ. Следует учитывать, что у больных, которым требуется проведение трансфузий эритроцитов, имеется риск развития гемосидероза. В связи с этим после 20–30 гемотрансфузий или при уровне сывороточного ферритина свыше 2500 мкг/л рекомендуется лечение комплексами железа (хелатарами): препараты для парентерального введения (дефероксамин, Десферал) или для приема внутрь (деферазирокс, Эксиджад).

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Особое место в терапии МДС занимает эпигенетическая терапия. Под термином «эпигенетические» понимаются наследуемые изменения в клетках, которые не связаны с повреждением нуклеотидной последовательности генов и являются обратимыми. Физиологически в процессе дифференцировки стволовой кроветворной клетки наблюдается процесс активации генов, отвечающих за формирование зрелых клеток и подавление функции (переход в «молчащее» состояние) генов, участвующих в более ранних этапах развития. Созревающие клетки, способные к делению, передают дочерним клеткам информацию своего этапа развития и своего роста кроветворения. Экспрессия генов во время клеточной репродукции происходит минуя изменения последовательности и набора нуклеотидов ДНК и обусловлена механизмами «эпигенетического контроля». Каждая клетка организма содержит полный геном человека, однако далеко не все гены в каждой клетке находятся в задействованном состоянии. Известно, что в каждой клетке активны около 300 из 40 000 генов, что не означает нарушения структуры «молчащих» генов. Патологическим примером может служить «молчание» генов-супрессоров опухолевого роста и кодируемых ими белков, которое предотвращает программную клеточную гибель и приводит к неконтролируемой пролиферации.

Существует две теории, объясняющие эпигенетически обусловленное «молчание» экспрессии генов: теория деацетилирования гистонов и теория метилирования ДНК.<sup>28</sup>

В каждой клетке ДНК связана с протеинами, большая часть которых представлена гистонами, играющими роль каркаса для формирования хроматина (рис. 1). Гистоны обладают положительным электрическим зарядом и по строению напоминают катушки, вокруг которых формируются витки отрицательно заряженной цепи ДНК. Комплексы ДНК и гистонов формируют нуклеосомы — основу организационной структуры хромосом, т. е. «ядро» нуклеосом представлено гистонами, вокруг которого ДНК образует 2 витка.<sup>29</sup> Нукле-

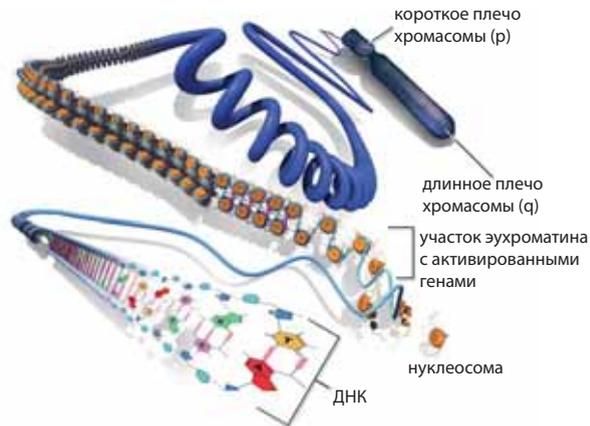


Рис. 1. Схематическое изображение структуры хроматина и формирования хромосомы

осомы в хромосоме могут конденсироваться за счет процесса деацетилирования, которое заключается в удалении группы  $\text{CH}_3\text{CO}$ , прикрепленной к гистонам, что создает большее притяжение между гистонами и отрицательно заряженными витками ДНК. В результате нуклеосомы начинают образовывать компактные группы. Гены, находящиеся в конденсированном хроматине (гетерохроматине), пребывают в «молчащем» состоянии и никогда не экспрессируются, в отличие от генов, находящихся в менее конденсированном хроматине (эухроматине), которые могут экспрессироваться.<sup>29</sup> Образование менее конденсированной структуры хроматина достигается ацетилированием гистонов (присоединением группы  $\text{CH}_3\text{CO}$ ). Ацетилирование нейтрализует положительный заряд гистонов, опосредуя эффект, противоположный деацетилированию. После осуществления транскрипции хроматин может быть вновь подвергнут деацетилированию и, следовательно, вернуться в состояние компактной структуры (рис. 2). Процессы ацетилирования осуществляются с помощью фермента гистонацетилазы (HDAC). В связи с этим одним из направлений эпигенетической терапии МДС является использование ингибиторов HDAC с целью экспрессии (перевода в активное состояние) генов, отвечающих за опухолевую супрессию.

К ингибиторам HDAC относят вальпроевую кислоту (VPA, препарат Депакин), которая применяется в невро-

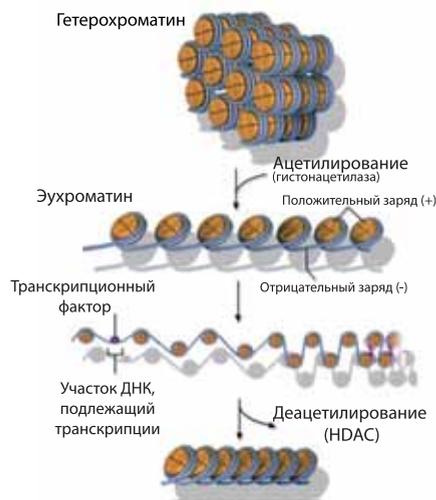


Рис. 2. Ацетилирование и деацетилирование эухроматина

логии в качестве противосудорожного препарата. Недавно были выявлены ее проапоптотические и дифференцирующие свойства, что послужило основанием к проведению исследований при МДС. Использование этого препарата в комбинации с другими агентами получает все большую распространенность. Представителями этой группы препаратов также являются фенилбутират, депсипептид, Золинза (vorinostat, suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA, Zolinza) и ряд других. В 2006 г. Золинза была одобрена FDA для лечения Т-клеточной лимфомы кожи (cutaneous T-cell lymphoma) и в настоящее время проходит I фазу клинического исследования при лейкозах и МДС.<sup>30</sup> Использование ингибиторов HDAC рассматривается в качестве нового направления лечения онкологических заболеваний — эпигенетической терапии. Как отметил профессор J.-P. Issa (M. D. Anderson Cancer Center), занимающийся проблемами эпигенетики, «потребуется 15 лет для внедрения идеи лечения рака, основанной не на уничтожении клеток, а на изменении картины экспрессии генов».<sup>28</sup>

К другому направлению эпигенетической терапии МДС относят использование гипометилирующих агентов. Применительно к ДНК, метильная группа (CH<sub>3</sub>) присоединяется только к цитозинсодержащему нуклеотиду (в 5 позиции цитозинового кольца), непосредственно за которым расположено гуанинсодержащий нуклеотид (у человека и млекопитающих). Эта пара нуклеотидов известна как CpG-динуклеотид. Аббревиатура означает цитозин (C) + фосфатная группа (p — phosphate group) + гуанин (G). Реакцию метилирования катализируют ДНК-метилтрансферазы, представляющие собой группу ферментов. CpG-динуклеотиды в структуре ДНК встречаются неравномерно. Участки с повышенным содержанием CpG-динуклеотидов называют CpG-островками. CpG-островки обнаруживаются преимущественно в промоторных регионах генов и рядом с ними. Вероятно, метилирование CpG-динуклеотидов обеспечивает супрессию нежелательной транскрипции генов («молчание» генов).<sup>31</sup> Нормальный процесс метилирования и поддержания метилированного состояния обеспечивается ферментом ДНК-метилтрансферазой-1 (DNMT-1). Во время реплика-

ции «старая» цепочка ДНК сохраняет метилированность, а «новая» на ранних этапах формирования находится в неметилированном состоянии. В связи с этим вновь образованная молекула ДНК обозначается как «гемиметилированная». DNMT-1 характеризуется высоким аффинитетом к гемиметилированной ДНК, вызывая ее метилирование. Другие ДНК-метилтрансферазы (DNMT-3a и DNMT-3b), вероятно, участвуют в метилировании ранее неметилированных участков ДНК (метилирование *de novo*).

Чтобы произошла транскрипция какого-либо гена, необходимо взаимодействие транскрипционных факторов и РНК-полимеразы с промотором данного гена. Метилирование CpG-островков в области промотора препятствует воздействию транскрипционных факторов и дальнейшему «считыванию» информации с ДНК. В случае, когда CpG-островки находятся в метилированном состоянии, они обладают способностью к аттракции метилцитозинсвязывающих белков (methylcytosine binding proteins — MBPs). На настоящий момент идентифицировано 5 белков, играющих роль в процессе метилирования ДНК у млекопитающих: MeCP2, MBD1, MBD2, MBD3 и MBD4. MBPs способны непосредственно ингибировать транскрипцию и, что особенно важно, увеличивать содержание HDAC в этом участке ДНК. HDAC, как описывалось выше, приводят к деацетилированию хроматина, превращая его в более компактную субстанцию, что также уменьшает доступ транскрипционных факторов к тому или иному гену, препятствуя его экспрессии (рис. 3).<sup>32,33</sup> Примером служит aberrантное метилирование CpG-островков в промоторных регионах генов, отвечающих за опухолевую супрессию.

При МДС часто обнаруживается «молчание» генов, которое превалирует у пациентов с поздними вариантами заболевания (с увеличенным числом бластов).<sup>34</sup> Метилированию (гиперметилированию) одного из таких генов (*p15INK4B*) у

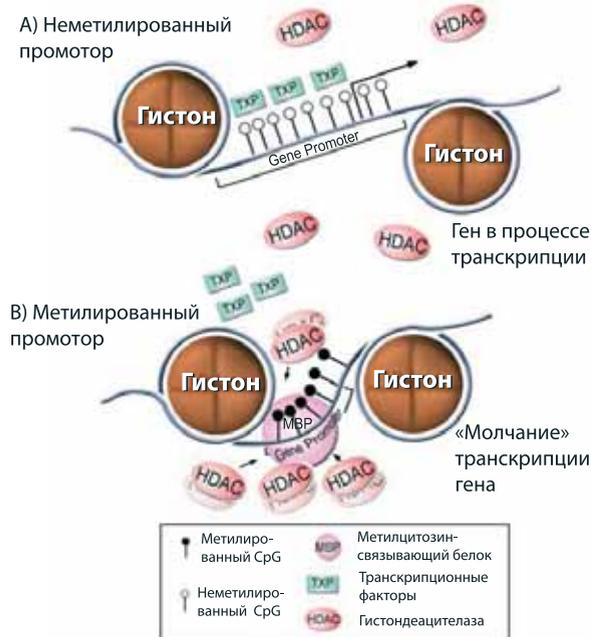


Рис. 3. Влияние метилирования CpG островков на доступность транскрипционных факторов к промоторам генов

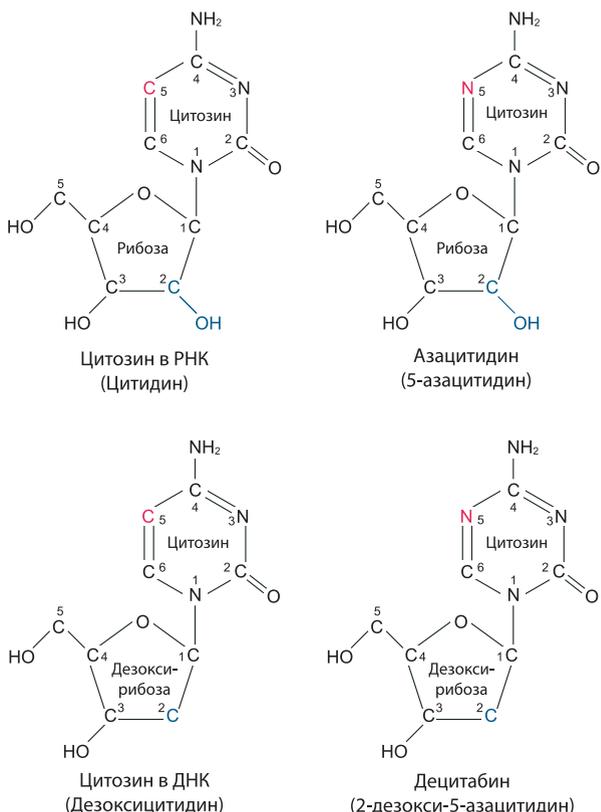


Рис. 4. Химическая структура цитозина, азацитидина (5-азацитидин, видаза), децитабина (2-деокси-5-азацитидин, дакоген)

больных МДС уделяется повышенное внимание. Этот ген кодирует белок — ингибитор 2В циклинзависимой киназы (cyclindependent kinase inhibitor 2B; CDKN2B), играющий важную роль в регуляции клеточного цикла в миелоидном ростке кроветворения. Метилирование гена *p15INK4B* выявляется в среднем у 26–63% всех больных МДС.<sup>35,36</sup> К другим генам, часто находящимся в метилированном состоянии, относят *CDH1* и *CDH13*, кодирующие белки, участвующие в клеточной адгезии, и некоторые другие гены.

Открытие процесса гиперметилирования генов послужило основанием к проведению клинических исследований децитабина (2'-дезоксидезоцидин, 5-аза-2'-дезоксидезоцидин, Дакоген) и азацитидина (5-азацитидин, Видаза) — ингибиторов ДНК-метилтрансфераз. Оба препарата являются антиметаболитами и по своему строению приближаются к цитидину (нуклеозиду, содержащему цитозин) (рис. 4). Напоминающая нормальный нуклеозид, децитабин и азацитидин замещают собой цитозин. Азацитидин встраивается в молекулу РНК, а децитабин — в ДНК. Известно, что азацитидин после ряда внутриклеточных процессов может превращаться в децитабин и затем встраиваться в ДНК (около 10% активного вещества). Какой из двух механизмов действия азацитидина является ведущим, пока неизвестно. Активность децитабина *in vitro* до 10 раз выше, чем азацитидина.

Гипометилирующий эффект этих препаратов реализуется через атом азота (N), которым замещен атом углерода (C) в 5 положении цитозинового кольца (рис. 4), что делает невозможным присоединение метильной группы к этому участку аналога цитозина. Поскольку метилирование опосредуется ферментом DNMT, этот фермент остается постоянно связанным с молекулой ДНК (рис. 5). Расходование DNMT за счет образования необратимой прочной ковалентной связи с децитабином в составе ДНК вызывает уменьшение внутриклеточных запасов фермента. В подверженной воздействию гипометилирующих агентов клетке происходят последующие циклы репликации ДНК (синтеза новой молекулы ДНК на основе уже существующей) с постепенным уменьшением выраженности метилирования, т. е. действие децитабина и азацитидина осуществляется во время S-фазы клеточного цикла. В результате достигается гипометилирование «молчащих» генов с восстановлением их функций. Реактивация генов с образованием соответствующих белков (в том числе в blastax) позволяет продолжить клеточную дифференцировку до зрелых клеточных элементов. В связи с этим эффектом азацитидин и децитабин также рассматривают в качестве индукторов дифференцировки.

Дифференцирующий эффект препаратов достигается при их применении в относительно низких дозах. Высокие дозы могут вызывать структурную нестабильность и повреждение ДНК, нарушение синтеза «новой» ДНК с последующей клеточной смертью и утратой гипометилирующих свойств, т. е. выступать в качестве химиопрепаратов с цитотоксическим эффектом.<sup>37</sup>

Азацитидин и децитабин были впервые синтезированы F. Sörm et al<sup>38,39</sup> в Чехословакии в 1964 г., однако поиск «те-

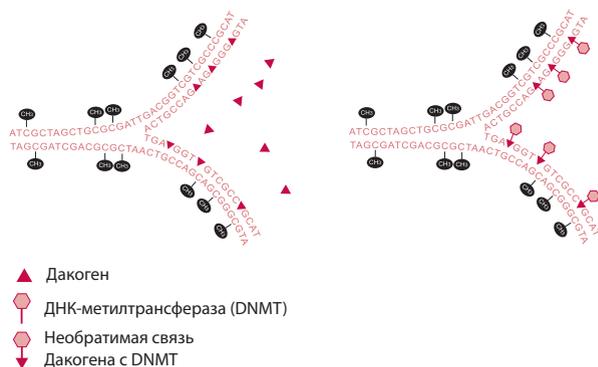


Рис. 5. Механизм гипометилирующего действия децитабина

рапевтической ниши» занял долгие годы. Азацитидин (Видаза) является первым препаратом, который был одобрен FDA к применению при МДС в 2004 г., в 2006 г. было получено одобрение на использование децитабина (Дакогена).

Cancer and Leukemia Group B (CALGB) было проведено множество исследований азацитидина при МДС, которые были начаты в 1984 г. В одном из первых (II–III фазы) препарат назначался при РАИБ и РАИБ-Т в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в день в виде длительной внутривенной инфузии в течение 7 дней каждые 4 нед. Общий эффект составил 49% (ПР — 12%, ЧР — 25%, ГУ — 12%). Из-за миелосупрессивного эффекта доза препарата была снижена у 33% больных. Наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота и/или рвота (63%).<sup>40</sup>

Согласно данным многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования CALB III фазы (CALGB 9921), общий эффект у больных МДС (n = 191), получавших лечение азацитидином в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в день подкожно в течение 7 дней каждые 4 нед (99 пациентов), составил 60% (ПР — 7%, ЧР — 16%, ГУ — 37%). При отсутствии эффекта после двух циклов терапии дозу препарата увеличивали на 33%. В контрольной группе (92 больных МДС) при проведении симптоматической терапии общий эффект составил 5% (p < 0,001). Непосредственный эффект лечения не зависел от ФАБ-варианта МДС. У больных, леченных азацитидином, отмечалась достоверно бо́льшая продолжительность периода до трансформации в ОЛ или до смерти (медианы составили 21 и 13 мес (p = 0,007) по сравнению с контролем соответственно). Трансформация в ОМЛ произошла у 15% из группы, получавшей лечение азацитидином, и у 38% из группы сопроводительной терапии (p = 0,001). ОВ пациентов из группы, получавшей азацитидин с самого начала проведения протокола, достоверно превосходила таковую в контрольных группах. Исследование также показало лучшие результаты оценки качества жизни при терапии азацитидином по сравнению с сопроводительным лечением.<sup>41</sup>

Следует отметить, что в исследованиях CALGB использовались собственные критерии оценки лечения, отличающиеся от IWG. В дальнейшем (2006 г.) в связи с созданием классификации ВОЗ, критериев оценки лечения IWG и не-

Таблица 4. Результаты основных предрегистрационных клинических исследований Дакогена (обобщающие данные, представленные H.I. Saba et al,<sup>49</sup> H. Kantarjian et al<sup>50</sup> и www.mgipharma.com)

Номер исследования	Число больных	Схема лечения	Результаты лечения, абс.
D-0007	Всего: 170 Получающие децитабин: 89 Контрольная группа (сопроводительная терапия): 81	15 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 3 ч каждые 8 ч (45мг/м <sup>2</sup> /сут) в течение 3 сут. Циклы возобновлялись каждые 6 нед. Среднее количество циклов — 3 (1–23)	Децитабин: ПР — 8, ЧР — 7, (суммарно 17%), ГУ — 12 (суммарно 30%). Сопроводительная терапия: ПР + ЧР — 0
РСН 95-11	66	15 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 4 ч каждые 8 ч (45мг/м <sup>2</sup> /сут) в течение 3 сут. Циклы возобновлялись каждые 6 нед. Минимально 2 цикла, максимально 6 циклов	ПР — 14, ЧР — 3, ГУ — 8, стабилизация — 17, прогрессирование — 9, ранние смерти — 4, не оценено — 11
РСН 97-19	Всего: 98 Без рецидива (ранее не получавшие лечения): 87 С рецидивом: 11	15 мг/м <sup>2</sup> в/в в течение 4 ч каждые 8 ч (45мг/м <sup>2</sup> /сут) в течение 3 сут. Циклы возобновлялись каждые 6 нед	Без рецидива: ПР — 19, ЧР — 4, ГУ — 13, стабилизация — 16, прогрессирование — 9, ранние смерти — 3, не оценено — 23

обходимость унифицирования полученных данных в разных исследованиях азациитидина был проведен статистический анализ результатов терапии 309 больных из разных исследований.<sup>42</sup> Пациентам вводили азациитидин подкожно или внутривенно в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в день в течение семи дней, циклы проводились каждые 28 дней. ПР были получены у 10–17% больных, ЧР наблюдались у единичных больных, ГУ — у 23–36%. У 75% больных ответ на лечение был констатирован после четырех циклов. Максимальный миелосупрессивный эффект наблюдался в среднем через 2–3 нед после окончания цикла терапии. В тех случаях, когда больные первоначально получали азациитидин, частота независимости от трансфузий эритроцитов составила 45%, а ее продолжительность — 9 мес (протокол 9221). Отдельные больные перестали нуждаться в трансфузиях тромбоцитов. Таким образом, данный вид лечения оказывал влияние на естественное течение МДС даже без эрадикации опухолевого клона, что согласуется с представлениями о смысле эпигенетической терапии.

Недавно были опубликованы результаты одного из последних исследований III фазы азациитидина при МДС высокого риска.<sup>43</sup> Препарат сравнивали с традиционной курсовой химиотерапией в разных режимах, малыми дозами цитарабина и только сопроводительной терапией. Были получены следующие достоверные различия: 2-летняя ОВ составила 50,8% при лечении азациитидином и 26,2% при проведении других видов терапии (медианы выживаемости в этих группах — 24,4 и 15,4 мес). Медиана числа циклов лечения азациитидином составила 9.

Видаза показана для лечения следующих вариантов МДС: рефрактерная анемия (РА) или рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС) (если они сопровождаются нейтропенией или тромбоцитопенией или требуют проведения гемотрансфузий), рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ), рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации (РАИБ-Т) и хронический миелоцитарный лейкоз (ХММЛ).

Наиболее частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в процессе лечения 220 больных МДС и ОМЛ при подкожном введении азациитидина, были тошнота (70,5%), анемия (69,5%), тромбоцитопения (65,5%), рвота (54,1%), лихорадка (51,8%), лейкопения (48%). Остальные нежелательные явления встречались с меньшей частотой.

Ввиду регистрации децитабина в России представляется целесообразным рассмотреть его свойства более детально. Об антилейкемической активности децитабина в доклинических испытаниях на мышах впервые сообщалось в 1968 г., однако одна из первых публикаций об успешном опыте применения препарата при ОЛ у человека появилась существенно позже (I фаза клинических исследований у детей).<sup>44</sup> Дальнейший интерес к препарату был вызван данными о его большей дифференцирующей активности, чем при использовании цитарабина. В ранних исследованиях децитабина у больных с гемобластомами и солидными опухолями наибольшая эффективность препарата отмечалась при ОМЛ, МДС и хроническом миелолейкозе. Так, в исследовании P.W. Wijetans et al<sup>45</sup> была использована длительная (72-часовая) инфузия малых доз децитабина 29 пожилым больным МДС высокой группы риска. Ответ на лечение был получен у 15 (54%) больных, среди которых у 8 была достигнута ПР. Актуальная медиана выживаемости составила 46 нед.

В 2000 г. в Европе были подведены итоги II фазы многоцентрового исследования децитабина у пожилых больных МДС высокого риска.<sup>46</sup> Препарат получали 66 больных (медиана возраста — 68 лет) по 45 мг/м<sup>2</sup> в день в течение трех дней. Циклы терапии возобновлялись каждые 6 нед. В

том случае, если была получена ПР, проводилось еще 2 цикла терапии. При достижении ЧР, стабилизации или ГУ проводилось до шести циклов лечения. Частота общего ответа составила 49% (ПР — 20%, ЧР — 4%, ГУ — 24%, стабилизация — 18%). При распределении больных по шкале IPSS у 64% больных, ответивших на лечение, была высокая степень риска, у 48% — промежуточная-2, у 25% — промежуточная-1. Авторы работы отметили высокую частоту увеличения числа тромбоцитов (у 66% больных), причем у 36% число тромбоцитов возросло свыше 100 × 10<sup>9</sup>/л, у 30% — не менее чем на 50% и свыше 30 × 10<sup>9</sup>/л, что зачастую наблюдалось уже после одного цикла терапии. Актуальная медиана продолжительности ответа составила 31 нед (39 и 36 нед в случаях ЧР и ПР соответственно). Актуальная медиана выживаемости от момента установления диагноза и от начала лечения составила 33 и 15 мес соответственно. Медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, составила 25 нед. Миелосупрессия наблюдалась относительно часто и в 7% случаев являлась причиной смертельных осложнений в результате панцитопении и инфекций.

В 2004 г. группа ученых из M.D. Anderson Cancer Center представила результаты I фазы клинических исследований децитабина при гемобластозах.<sup>47</sup> В исследование были включены больные ОМЛ и МДС (44 пациента), хроническим миелолейкозом (5), острым лимфобластным лейкозом (1), которые получали децитабин в дозах 5, 10, 15 и 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 1 ч ежедневно 5 дней подряд в неделю в течение двух недель. Кроме того, было выделено 2 группы, получавшие децитабин по 15 мг/м<sup>2</sup> в течение 15 и 20 дней. Терапия переносилась удовлетворительно, основным нежелательным явлением была миелосупрессия. Ответ на лечение наблюдался при использовании всех дозовых режимов, однако наилучшие результаты были получены при назначении децитабина по 15 мг/м<sup>2</sup> в течение 10 дней.

Полученные результаты исследований в США и Европе позволили сделать вывод не только о привлекательности терапии децитабином, но и о целесообразности применения более низких доз препарата. Рассматривая историю использования децитабина только при МДС, мы не затрагиваем ряд важных исследований, например работы A. Pinto et al, в том числе по определению оптимальных доз препарата при МДС, поскольку они были выполнены на «модели» других заболеваний, включая ОМЛ. Подробно с историческими аспектами доклинического и клинического применения децитабина можно ознакомиться в публикации D. de Vos и W. van Overveld.<sup>48</sup>

После регистрации децитабина (Дакогена) FDA компания MGI Pharma, Inc. (владелец прав на торговую марку) разместила на своем сайте [www.mgipharma.com](http://www.mgipharma.com) информацию, обосновывающую одобрение клинического применения этого препарата. Она базировалась на результатах контролируемого исследования III фазы (D-0007), двух исследований II фазы (PCN 95-11 и PCN 97-19), а также нескольких исследований I–II фазы (табл. 4).

В исследовании D-0007 при сравнении медиан продолжительности жизни до трансформации в ОМЛ или до смерти были получены достоверные различия (в группе, получавшей децитабин, — 340 дней, в группе сопроводительной терапии — 219 дней). Достоверные различия были между объединенной группой промежуточного-2/высокого риска при лечении децитабином и при проведении сопроводительной терапии по показателю вероятности лейкемической трансформации или смерти (при статистическом анализе в качестве события рассматривались одновременно 2 показателя). Медианы этого показателя составили 12,0 и 6,8 мес. 23% больных, леченных децитабином, перестали нуждаться

ся в трансфузиях эритроцитов. Кроме того, были получены достоверные различия в улучшении качества жизни при использовании децитабина по сравнению с контрольной группой. В исследованиях РСН 95-11 и РСН 97-19 медианы ОВ составили 14,8 и 15,4 мес соответственно. Таким образом, как и в исследованиях азациитидина, были продемонстрированы увеличение продолжительности жизни больных, увеличение времени до эволюции в ОМЛ и улучшение качества жизни.

Ввиду некоторых регистрационных различий лекарственных препаратов в России и США ниже приведены некоторые аспекты использования дакогена в англоязычном оригинальном варианте и в русскоязычном варианте. Кроме того, представляется целесообразным общее ознакомление с препаратом.

В предписывающей информации к дакогену на русском языке указано, что препарат показан для лечения МДС всех типов. В американской аннотации указано: «Дакоген показан для лечения больных МДС, включая ранее получавших и не получавших терапию, с первичными и вторичными МДС всех ФАБ-вариантов (РА, РАКС, РАИБ, РАИБ-Т и ХММЛ), а также при промежуточном-1, промежуточном-2 и высоком риске по градации IPSS».

В показаниях к дакогену отсутствует группа низкого риска по IPSS, но препарат в некоторых случаях может быть использован у этой категории больных (например, согласно рекомендациям NCCN), в том числе в качестве терапии первой линии. В данной ситуации можно провести аналогию с ЭСП, которые не одобрены к применению при МДС, но рекомендуются практически всеми специалистами.

В показании к дакогену отсутствует группа низкого риска по IPSS, но препарат в некоторых случаях может быть использован у этой категории больных (например, согласно рекомендациям NCCN), в том числе в качестве терапии первой линии. В данной ситуации можно провести аналогию с ЭСП, которые не одобрены к применению при МДС, но рекомендуются практически всеми специалистами.

Рекомендуемая доза составляет 15 мг/м<sup>2</sup> путем непрерывной трехчасовой внутривенной инфузии каждые 8 ч в течение 3 дней. Перед введением Дакогена следует провести премедикацию противорвотными препаратами в стандартных дозах. Циклы повторяются каждые 6 нед. Рекомендуется провести минимум 4 цикла лечения, но для достижения частичного или полного эффекта может потребоваться более длительное лечение. Лечение можно продолжать настолько долго, насколько сохраняется терапевтический эффект. Коррекция дозы или отсрочка очередного введения Дакогена определяется результатами общего клинического анализа крови, биохимическими показателями, наличием инфекции.

В аннотации приведены НЯ на основании указанных выше трех основных исследований Дакогена. Поскольку в исследовании D-0007 (III фаза) было включено максимальное число больных, мы приводим только его результаты. К наиболее частым (>25% случаев) НЯ Дакогена относились: нейтропения (90%), тромбоцитопения (89%), анемия (82%), лихорадка (53%), недомогание (48%), тошнота (42%), кашель (40%), петехии (39%), запоры (35%), диарея (34%), гипергликемия (33%), фебрильная нейтропения (29%), бессонница (28%), головная боль (28%), лейкопения (28%). НЯ III и IV степени выраженности с частотой более 5% были представлены фебрильной нейтропенией и пневмонией.

Несомненный интерес представляет собой серия публикаций Н.М. Kantarjian et al,<sup>51</sup> посвященных исследованию децитабина у больных МДС с неблагоприятным прогнозом и ХММЛ, получавших препарат в суммарной курсовой дозе 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 нед в трех разных режимах: 20 мг/м<sup>2</sup> в/в ежедневно в течение пяти дней; 20 мг/м<sup>2</sup> п/к ежедневно в течение пяти дней; 10 мг/м<sup>2</sup> в/в ежедневно в течение 10 дней. В исследование включали больных старше 16 лет с промежуточным и высоким риском по шкале IPSS. Диагноз МДС устанавливался на основании ФАБ-классификации. Одним из основных критериев исключения из исследования была

предшествующая интенсивная терапия цитарабином (1 г/м<sup>2</sup> и выше). Всем больным планировалось проведение не менее трех курсов лечения. К числу не ответивших на терапию относили больных, неэффективно леченных после трех курсов, при развитии токсичности, не позволявшей продолжить лечение, эволюцию в ОМЛ и отказ больного от продолжения участия в исследовании. Следует отметить, что сопроводительная терапия допускала еженедельное п/к введение ЭПО в дозе 40 000 ед. при необходимости проведения гемотрансфузий или при уровне гемоглобина менее 100 г/л. В общей группе (77 больных МДС и 18 больных ХММЛ) согласно обновленным критериям IWG общий ответ составил 73% (ПР — 34%, ЧР — 1%, костномозговая ремиссия — 11%, костномозговая ремиссия с ГУ — 14%, ГУ 1-ростковое — 9%, ГУ 2- или 3-ростковое — 4%). Частота ПР в зависимости от групп IPSS была следующей: 47% при промежуточном-1 риске, 27% при промежуточном-2 риске и 36% при высоком риске. Наилучший показатель частоты ПР был получен в группе с 5-дневным в/в введением децитабина и достоверно отличался от остальных двух групп: 39% (n = 64), 21% (n = 14) и 24% (n = 18) соответственно при медиане наблюдения 10 мес. У 17% больных произошла трансформация в ОМЛ и 31 больной умер. Ни один из смертельных исходов не был связан непосредственно с применением децитабина. Расчетный показатель ОВ к 18 мес составил 56%, выживаемости до трансформации в ОМЛ или до смерти — 51%, а выживаемости только до трансформации в ОМЛ — 27%. Медиана ОВ составила 19 мес. В группе больных ХММЛ у 9 больных (50%) была получена ПР, общий ответ составил 67%, расчетная ОВ к 18 мес — 57%.

К 2007 г. в исследование было включено 115 больных. У 80 (70%) пациентов был получен ответ на терапию в соответствии с обновленными критериями IWG: ПР — у 40 (35%) больных, ЧР — у 2 (2%), костномозговая ремиссия с или без ГУ — у 26 (23%), ГУ — у 12 (10%). Выраженность цитопении уменьшилась у 50% больных. Медиана продолжительности ремиссии составила 20 мес, а медиана выживаемости — 22 мес. Летальность к 6 нед терапии находилась в пределах 3%, к 3 мес — в пределах 7%. Многофакторный анализ показал, что к неблагоприятным прогностическим факторам достижения ПР относились: МДС по сравнению с ХММЛ, длительное течение МДС (неблагоприятного прогноза) до начала лечения и предшествующее лечение МДС. В отношении выживаемости независимыми неблагоприятными факторами были: аномалии хромосом 5 и/или 7, пожилой возраст и предшествующее лечение МДС (за исключением ростовых факторов).<sup>52</sup>

В связи с наилучшими результатами 5-дневной схемы применения децитабина по 20 мг/м<sup>2</sup> в сутки в виде 1-часовой в/в инфузии на конференции ASH (Американское гематологическое общество) в 2007 г. были представлены дальнейшие результаты ранее описанного исследования.<sup>53</sup> Лечение по 5-дневной схеме с в/в введением препарата проводилось 93 больным (медиана возраста — 65 лет), ПР были получены в 39% случаев, частота общего ответа составила 81%. Больные, получавшие предшествующее лечение, и случаи вторичного МДС были исключены из анализа эффективности терапии в зависимости от принадлежности к группам риска IPSS. Общий ответ на лечение по группам IPSS был следующим: в промежуточной-1 — 71% (9 ПР, 1 костномозговая ремиссия), в промежуточной-2 — 70% (9 ПР, 6 ГУ, 4 костномозговых ремиссий), в группе высокого риска — 62% (ПР — 4, ГУ — 3, костномозговая ремиссия — 1). Среди больных, исключенных из групп IPSS, — 72% (ПР — 14, ЧР — 1, ГУ — 6, костномозговые ремиссии — 7). Медиана числа циклов терапии составила 8, а медиана времени до по-

**Таблица 5.** Результаты комбинированной эпигенетической терапии по данным I–II фазы исследований у больных МДС и ОМЛ (цитировано с изменениями<sup>56</sup>)

Показатель	Азациитидин + фенилбутират <sup>57</sup>	Азациитидин + вальпроевая кислота + ATRB <sup>58</sup>	Азациитидин + вальпроевая кислота + ATRA у ранее нелеченных больных <sup>58</sup>	Децитабин + вальпроевая кислота <sup>59</sup>	Децитабин + вальпроевая кислота у ранее нелеченных больных <sup>59</sup>
Число больных	29	53	33	53	10
ПР, абс. (%)	4 (14)	12 (22)	11 (33)	10 (19)	4 (40)
ЧР, абс. (%)	1 (3)	3 (6)	3 (9)	2 (4)	1 (10)
ГУ, абс. (%)	6 (21)	7 (13)	3 (9)	—	—
Общий ответ, абс. (%)	11 (38)	22 (41)	17 (51)	12 (23)	5 (50)

Примечание. ATRA (all-trans retinoic acid — полностью транс-ретиноевая кислота); прочерк — градация ответа ГУ в исследовании отсутствовала.

лучения ответа — 2,3 мес. Медиана продолжительности ПР была 14 мес (от 3 до 16+ мес); медиана времени до трансформации в ОМЛ или до смерти составила 15 мес; медиана времени только до трансформации в ОМЛ — 30 мес; медиана выживаемости — 20 мес при показателях 1- и 2-летней ОВ 61 и 41% соответственно.

В другое многоцентровое исследование 5-дневной схемы лечения децитабином по 20 мг/м<sup>2</sup> в виде в/в инфузии, повторяющейся каждые 4 нед, были включены 99 больных (медиана возраста 72 года), принадлежащих к промежуточной-1, -2 и высокой группам риска IPSS.<sup>54</sup> Частота общего ответа составила 43%; больные получили в среднем 5 циклов лечения децитабином (от 1 до 17). Медиана выживаемости не достигнута. На момент публикации работы 62 больных продолжали находиться под наблюдением. Наиболее частыми НЯ были слабость, лихорадка, запоры, тошнота и нейтропения. Привлекательность применения децитабина по этой схеме (исследование продолжается) заключается в возможности проведения терапии в амбулаторном режиме, а также в более высоких результатах по сравнению со стандартными рекомендациями.

Исследования Дакогена направлены не только на поиск оптимального дозового режима, но и на сравнение с другими методами лечения. Недавно были опубликованы результаты оценки эффективности терапии децитабином и разных программ лечения ОМЛ.<sup>55</sup> Частота ПР в этих группах составила 43 и 46%, частота смертельных исходов к 3 мес наблюдения — 23 и 73% ( $p = 0,001$ ). Достоверно более высокая ОВ была также получена при терапии децитабином (медианы ОВ — 22 и 12 мес, 2-летняя ОВ — 47 и 24%). У больных моложе 60 лет 2-летняя ОВ в анализируемых группах составила 63 и 32%, а в группе старше 60 лет — 40 и 20%.

Сравнительные исследования децитабина и азациитидина пока не проводились.

В настоящее время при МДС продолжают исследоваться комбинации гипометилирующих препаратов и ингибиторов HDAC (гистондеацетилазы). Результаты исследований I–II фазы этих исследований представлены в табл. 5.

В исследованиях азациитидина и децитабина в комбинации с вальпроевой кислотой был получен более быстрый ответ на терапию. Медиана числа циклов до получения эффекта составила 1 (от 1 до 3) в отличие от монотерапии азациитидином, при которой этот показатель составил 4–6 циклов.

Открытие и успешное применение почти любого препарата в онкогематологии, механизм действия которого может быть направлен на какой-либо этап патогенеза МДС, сопровождается попытками его использования при этом заболевании. Можно с уверенностью утверждать, что эпигенетическая терапия заняла прочные позиции в лечении МДС. На сегодняшний день проводится поиск оптимальной дозы, кратности введения, пути введения, продолжительности каждой инфузии, длительности цикла терапии и длительности интервала между циклами лечения децитабином, возможность применения эпигенетической терапии при ОМЛ

(в этой статье мы не затрагиваем последний вопрос). Ожидается рассмотрение FDA регистрации по применению при МДС пероральной формы видазы. При всем разнообразии выбора методов лечения и отдельных препаратов следует иметь в виду, что официально одобренным к лечению МДС в России является пока только децитабин (Дакоген).

### СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ГРУППАХ

Одними из наиболее значимых и обоснованных, использующих обширную информацию, представляются регулярно обновляющиеся (3 версии за 2007 г., последняя — v.2 датирована 2008 г.) рекомендации по лечению МДС в Руководстве по клинической практике в онкологии (Clinical Practice Guidelines in Oncology) NCCN. Не останавливаясь на первых алгоритмах терапии МДС и некоторых частных вопросах, рассмотрим эволюцию взглядов на лечение МДС перед регистрацией FDA трех препаратов (азациитидин, децитабин и леналидомид) и после. Все версии алгоритма до 2007 г. основаны на дифференцированном подходе в зависимости от групп прогноза IPSS, возраста и общего состояния больных. В версиях за 2007 г. возраст и общее состояние не учитываются как определяющие.

В 2004 г. NCCN выделяло лечение «высокой» и «низкой» интенсивности, а также сопроводительную терапию. Лечение «высокой» интенсивности включало схемы «интенсивной» терапии ОМЛ с использованием идарубицина, citarabина, флударабина, топотекана, более интенсивную химиотерапию по сравнению с используемой при *de novo* ОМЛ, схемы лечения резистентных форм ОМЛ, в том числе в сочетании с ингибиторами множественной лекарственной устойчивости, ТГСК (аллогенную трансплантацию от сиблинга, включающую подготовительные этапы — режимы кондиционирования стандартной и сниженной интенсивности или трансплантацию от совместимого неродственного донора, а также аутологичную ТГСК в рамках клинических испытаний). При лечении «высокой» интенсивности не рекомендуется проведение стандартной индукционной терапии по программам лечения ОМЛ ввиду меньшей вероятности достижения ремиссии и низкими показателями безрецидивной выживаемости по сравнению с *de novo* ОМЛ. Лечение «низкой» интенсивности включало применение химиопрепаратов в монорежиме или в малых дозах и нехимиотерапевтических средств — модификаторов биологических реакций (ингибирующих апоптоз и ангиогенез, индуцирующих дифференцировку опухолевых клеток, иммуносупрессантов). К сопроводительному лечению относили гемозаместительную терапию, ЭПО, Г-КСФ или ГМ-КСФ, комплексы железа, антифибринолитические средства, противомикробную терапию, лечение колоннестимуляторами при определенных показаниях. Практически для всех групп больных предлагается лечение различной степени интенсивности, которое указано в предпочтительной последовательности.

В первую очередь больные разделялись на группы принципиально благоприятного прогноза (низкий и промежуточный-1 риск по IPSS) и неблагоприятного (высокий и промежуточный-2 риск по IPSS).

Больным в группе низкого и промежуточного-1 риска (согласно градации IPSS) предлагалось наблюдение за стабильностью симптомов МДС и отсутствием прогрессирования ежемесячно на протяжении 3 мес, затем при стабильном течении — каждые 2—4 мес. Кроме того, при стабильном течении МДС больным старше 60 лет рекомендовалось сопроводительное лечение или терапия «низкой» интенсивности (здесь и далее виды лечения указаны в порядке предпочтительности); при неудовлетворительном общем состоянии (III, IV степени по шкале ECOG) — сопроводительная терапия; больным в возрасте не старше 60 лет и удовлетворительном общем состоянии (I, II степени по шкале ECOG) — клинические исследования или терапия «низкой» интенсивности, или сопроводительная терапия, или ТГСК только в группе промежуточного-1 риска. При нестабильном течении болезни (снижение показателей гемограммы, увеличение потребности в гемотранфузиях) рекомендовалось повторное исследование костного мозга, включая цитогенетическое исследование. В том случае, если у больного сохранялась принадлежность к низкой и промежуточной-1 группе риска, то при возрасте старше 60 лет и неудовлетворительном общем состоянии рекомендовалось сопроводительное лечение или терапия «низкой» интенсивности; больным в возрасте 60 лет и моложе при удовлетворительном общем состоянии — терапия «низкой» интенсивности или «высокой» интенсивности или сопроводительное лечение. При ухудшении прогноза (на промежуточный-2 и высокий риск) лечебная тактика рассматривалась в соответствующем разделе.

Больным в группе промежуточного-2 и высокого риска в возрасте 60 лет и моложе при удовлетворительном общем состоянии рекомендована терапия «высокой» интенсивности или «низкой» интенсивности или сопроводительное лечение; в возрасте старше 60 лет при удовлетворительном общем состоянии и адекватном состоянии для проведения индукционной терапии для ОМЛ — терапия «низкой» интенсивности или «высокой» интенсивности или сопроводительное лечение; при неудовлетворительном общем состоянии — сопроводительное лечение; при сопутствующих заболеваниях, препятствующих проведению высокодозной терапии, — сопроводительное лечение или клинические исследования

Через 4 года в Clinical Practice Guidelines in Oncology — v.2.2008 разделение больных по прогностическим группам и термины «лечение высокой, низкой интенсивности и сопроводительная терапия» остались прежними. Однако современный подход к лечению основан не только на выделении основных прогностических групп (что является базовым принципом), но в значительной степени определяется факторами прогноза ответа на разные виды лечения. Для отдельных групп больных перечислены не только виды терапии в порядке предпочтительности, но и указаны препараты для терапии 1-й и 2-й линий. ЭСП в определенной группе больных с низким и промежуточным-1 прогнозом рассматриваются не только в рамках сопроводительного лечения, но и самостоятельного направления терапии первой линии. Как и ранее, в качестве первого этапа после установления диагноза выступает наблюдение за течением МДС.

Больным в группе низкого и промежуточного-1 риска с клинически значимой цитопенией проводится симптоматическая терапия в дополнение к основному лечению, при наличии del(5q) ± другие цитогенетические аномалии показан леналидомид; при отсутствии ответа на лечение больного следует отнести к одной из групп, указанных ниже. При уровне эндогенного ЭПО 500 ед/л и ниже показан эпоэтин ± Г-КСФ или дарбэпоэтин; при отсутствии эффекта предлагается лечение азациитидином/децитабином или проведение клинических исследований; при отсутствии эффекта — клинические исследования или решение вопроса об аллогенной ТГСК для селектированных больных с промежуточным-1 риском. При уровне эндогенного ЭПО выше 500 ед/л и высокой вероятности ответа на лечение иммуносупрессивными препаратами показано лечение АТГ или ЦСА; при отсутствии эффекта предлагается лечение азациитидином/децитабином или проведение клинических исследований; при отсутствии эффекта — клинические исследования или решение вопроса об аллогенной ТГСК подходящим для данной процедуры больным с промежуточным-1 риском. При низкой вероятности ответа на лечение иммуносупрессивными препаратами показано лечение азациитидином/децитабином или проведение клинических исследований; при отсутствии эффекта — клинические исследования или решение вопроса об аллогенной ТГСК подходящим для данной процедуры больным с промежуточным-1 риском. При тромбцитопении, нейтропении — лечение азациитидином/децитабином или проведение клинических исследований; при отсутствии эффекта — лечение иммуносупрессивными препаратами или клинические исследования или решение вопроса об аллогенной ТГСК подходящим для данной процедуры больным с промежуточным-1 риском.

Больным в группе промежуточного-2 и высокого риска, которых можно считать кандидатами на проведение интенсивной терапии при наличии донора рекомендуется аллогенная ТГСК, при отсутствии донора — терапия «высокой» интенсивности или лечение азациитидином/децитабином, или проведение клинических исследований. В том случае, если больного нельзя рассматривать в качестве кандидата на проведение интенсивной терапии, рекомендуются лечение азациитидином/децитабином или проведение клинических исследований, или сопроводительная терапия.

Таким образом, за последние годы произошли существенные изменения в лечебной тактике МДС, что во многом определяется появлением новых эффективных препаратов. Основная концепция терапии МДС — получение и сохранение продолжительной ПР, однако достижение этой цели далеко не всегда возможно без развития серьезных осложнений. В результате зачастую лечебные мероприятия направлены на решение задачи улучшения качества жизни. На протяжении почти 20 лет в терапии МДС сохранялся принцип: у больных с условно благоприятным прогнозом — улучшение показателей гемограммы и улучшение качества жизни, у больных с условно неблагоприятным прогнозом — эти же цели и увеличение продолжительности жизни. В последнее время относительно небольшая частота нежелательных явлений позволяет использовать препараты с помощью которых достигаются ПР, увеличивается выживаемость и уменьшается риск эволюции МДС в ОЛ у больных во всех группах риска. Одним из таких препаратов, который стал доступен и отечественным онкогематологам, является Дакоген.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982; 51:189–99.
2. List A.F. New approaches to the treatment of myelodysplasia. *The Oncologist* 2002; 7 (suppl. 1): 39–49.
3. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1997; 89: 2079–88.
4. Malcovati L. WPSS, a dynamic prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2007; 31(suppl. 1): S13–S14.
5. Valent P., Horny H-P., Bennett J.M., et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res.* 2007; 31:727–36.
6. Cheson B.D., Bennett J.M., Kantarjian H., et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96:3671–4.
7. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M., et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108:419–25.
8. Giles F., Rizzieri D., Karp J., et al. Clotretazine (VNP40101M), a novel sulfonylhydrazine alkylating agent, in patients age 60 Years or older with previously untreated acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2007; 25:25-31.
9. Giles F.J., Keating A., Goldstone A.H., et al. Acute Myeloid Leukemia. *Hematology* 2002:73–110.
10. Burnett A.K., Russell N., Kell J.W., et al. A phase 2 evaluation of single agent clofarabine as first line treatment for older patients with AML who are not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004; 104:abstr 869.
11. Burnett A.K., Baccarani M., Johnson P., et al. Clofarabine in previously untreated elderly (>65 yrs) AML patients with an unfavorable cytogenetic profile who are considered unfit for standard intensive chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 6513.
12. Faderl S., Gandhi V., O'Brien S., et al. Clofarabine Is Active in Myelodysplastic Syndrome (MDS). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006 108:abstract 2660.
13. Silver R.T., Bennett J.M., Goldman J.M., et al. The third international congress on myeloproliferative and myelodysplastic syndromes. *Leuk. Res.* 2007; 31:11–17.
14. Verhoef G., Demuyck H., Vandenberghe P., et al. The role of growth factors in myelodysplastic syndromes: biological and clinical factors. In: *Acute leukemias VII. Experimental approaches and novel therapies*. Hiddemann et al. (eds). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1998. p.333–42.
15. Saunthararajah Y., Nakamura R., Nam Jun-Mo, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100:1570–4.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. V.1.2007. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
17. В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, А.В. Кохно и др. Эффективность лечения циклоспорином А больших миелодиспластическими синдромами в зависимости от формы заболевания. *Соврем онкол.* 2001; 3(2):55–6.
18. Fenaux P., Raza A., Mufti G.J. et al. A multicenter phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in intermediate- to high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2007; 109:4158–63.
19. Bouscary D., Dubois S., Mahe B., et al. Results of a phase II study of treatment of the cytopoietins of patients with low risk myelodysplasia with thalidomide. *Leuk Res.* 2003; 27(suppl. 1):S103.
20. Raza A., Meyer P., Dutt D., et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001; 98:958–65.
21. Gandhi A.K., Schafer P.H., Naziruddin S., et al. Lenalidomide inhibits proliferation of chromosome 5 mutant hematopoietic tumor cells and interferes with adaptor protein complex assembly and phosphorylation. *Leuk Res.* 2006; 30:849–58.
22. List A., Dewald G., Bennett J., et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med.* 2006; 355:1456–65.
23. Raza A., Reeves J.A., Feldman E.J., et al. Phase II study of lenalidomide in transfusion-dependent, low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008; 111:86–93.
24. List A.F. Active treatment – improving outcomes in del 5q patients. *Leuk Res.* 2007; 31(suppl. 1):S9.
25. Lisak L., Tahir S., Ahmed U., et al. Hematologic responses to proteasome inhibitor bortezomib in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res.* 2003; 27(suppl. 1):S116–7.
26. Steensma D.P., Tefferi A., Li C.Y. Splenic histopathological patterns in chronic myelomonocytic leukemia with clinical correlations: reinforcement of the heterogeneity of the syndrome. *Leuk Res.* 2003; 27:775–82.
27. Besa E.C., Woermann U. Myelodysplastic Syndrome. Last Updated: June 27, 2006. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com).
28. Mack G.S. Epigenetic Cancer Therapy Makes Headway. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(20):1443–4.
29. Fox S.I. (ed) *Human Physiology*, 8th edition. Boston, Mass: McGraw-Hill Science Engineering; 2004.
30. Garcia-Manero G., Yang H., Bueso-Ramos C., et al. Phase I study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with advanced leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood First Edition Paper*, prepublished online October 25, 2007; DOI 10.1182/blood-2007-06-098061.
31. Herman J.G., Baylin S.B. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Eng J Med.* 2003; 349:2042–54.
32. Jones P.A., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet.* 2002; 3(6):415–28.
33. Goffin J., Eisenhauer E. DNA methyltransferase inhibitors – state of the art. *Ann Oncol.* 2002; 13:1699–716.
34. List A.F., Vardiman J., Issa J-P., DeWitte T.M. Myelodysplastic syndromes. *Hematology* 2004; 297–317.
35. Aoki E., Uchida T., Ohashi H., et al. Methylation status of the p15INK4B gene in hematopoietic progenitors and peripheral blood cells in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2000; 14(4):586–93.
36. Daskalakis M., Nguyen T.T., Guldborg P., et al. Expression of a hypermethylated and silenced P15/INK4B gene in a subgroup of the MDS patients is restored by treatment with the methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Leuk Res.* 2001; 25(suppl. 1):S16–S17.
37. 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(5):1635–40.
38. Piskala A, Srm F. Nucleic acids components and their analogues. LI. Synthesis of 1-glycosyl derivatives of 5-azauracil and 5-azacytosine. *Coll Czech Chem Commun.* 1964; 29:2060–76.
39. Pliml J., Srm F. Synthesis of 2'-deoxy-D-ribofuranosyl-5-azacytosine. *Coll Czech Chem Commun.* 1964; 29:2576–7.
40. Silverman L.R., Holland J.F., Weinberg R.S., et al. Effects of treatment with 5-azacytidine on the in vivo and in vitro hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1993; 7(suppl. 1):21–9.
41. Silverman L.R., Demakos E.P., Peterson B.L., et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2002; 20:2429–40.
42. Lewis R. Silverman, McKenzie D.R., et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3895–903.
43. Pharmion Corporation 08/02/2007. Web site: <http://www.pharmion.com>.
44. Rivard G.E., Momparler R.L., Demers J., et al. Phase I study on 5-aza-2'-deoxycytidine in children with acute leukemia. *Leuk Res.* 1981; 5:453–62.
45. Wijermans P.W., Krulder J.W., 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.
46. Wijermans P., Lbbert M., Verhoef G., et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol.* 2000; 18:956–62.
47. Issa J.J., 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.
48. de Vos D., van Overveld W. Decitabine: a historical review of the development of an epigenetic drug. *Ann Hematol.* 2005; 84:3–8.
49. Saba H.I., Lubbert M., Wijermans P.W. Response rates of phase 2 and phase 3 trials of decitabine (DAC) in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106:abstr. 2515.
50. Kantarjian H., Issa J-P. J., Rosenfeld C.S. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2006; 106:1794–803.
51. 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.
52. 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.
53. Kantarjian H., Garcia-Manero G., O'Brien S., et al. Survival and efficacy of decitabine in myelodysplastic syndromes (MDS), analysis of the 5-day IV dosing regimen. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110:abstr. 115.
54. Steensma D.P., Baer M.R., Slack J.L., et al. Preliminary results of a phase II Study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110:abstr. 1450.
55. Kantarjian H., O'Brien S., Huang X., et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2007; 109:1133–7.
56. Garcia-Manero G. Modifying the epigenome as a therapeutic strategy in myelodysplasia. *ASH, Atlanta, Georgia. December 8-11, 2007. Education Program Book.* p. 405–11.
57. Maslak P., Chanel S., Camacho L.H. et al. Pilot study of combination transcriptional modulation therapy with sodium phenylbutyrate and 5-azacytidine in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2006; 20:212–7.
58. Soriano A.O., Yang H., Faderl S., et al. Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. Prepublished June 27, 2007, as DOI 10.1182/blood-2007-03-07857.
59. Garcia-Manero G., Kantarjian H.M., Sanchez-Gonzalez B., et al. Phase 1/2 study of the combination of 5-aza-2'-deoxycytidine with valproic acid in patients with leukemia. *Blood* 2006; 108:3271–9.