

Миелодиспластические синдромы: терапевтические проблемы и решения (обзор литературы)

С.В. Семочкин^{1,2}, Т.Н. Толстых¹, А.Г. Румянцев^{1,2}

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;

²Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин semochkin_sv@rsmu.ru

Миелодиспластические синдромы (МДС) — это гетерогенная группа гематологических заболеваний, возникающих на уровне стволовой гемопоэтической клетки, которые проявляются цитопениями, обусловленными неэффективным гемопоэзом, дисплазиями миелоидных клеточных линий и риском трансформации в острый миелоидный лейкоз. Единственным методом лечения МДС, обладающим излечивающим потенциалом, является трансплантация стволовых гемопоэтических клеток, которая, как правило, даже не обсуждается ввиду пожилого и старческого возраста большинства пациентов. На сегодняшний день существует лишь 3 препарата для терапии МДС, официально одобренных Министерством по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским медицинским агентством. Для МДС низкого и промежуточного-1 риска, ассоциированных с *del(5q)*, разрешен новый иммуномодулирующий препарат леналидомид, а для МДС промежуточного-2 и высокого риска — гипометилирующие агенты азацитидин и децитабин. В обзоре представлены результаты завершенных клинических исследований, содержащих доказательную базу их эффективности и безопасности. Обсуждаются перспективные комбинации новых противоопухолевых агентов для лечения МДС.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, леналидомид, гипометилирующие агенты, азацитидин, децитабин

Myelodysplastic syndromes: therapeutic problems and decisions (review)

S.V. Semochkin^{1,2}, T.N. Tolstykh¹, A.G. Rumyantsev^{1,2}

¹D. Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of heterogeneous clonal disorders of myeloid hematopoietic stem cells characterized by an ineffective hematopoiesis associated with cytopenias, morphologic dysplasia and a progression to acute myeloid leukemia. The only potentially curative MDS treatment is hematopoietic stem cell transplantation, which is usually not even discussed because most patients with advanced age at diagnosis. Currently only three drugs are approved by US Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency for therapy of MDS. For low and intermediate-1 risk MDS *del(5q)* the novel immunomodulatory drug lenalidomide is asserted, and for intermediate-2 and high risk the two hypomethylating agents (azacitidine, decitabine) are approved. The results of completed clinical trials demonstrating the efficacy and safety of these agents are presented. The new data indicating that the successful future of MDS treatment rests in the combination of multiple treatments modalities to achieve improved clinical outcomes are discussed in this review.

Key words: myelodysplastic syndromes, hypomethylating agents, lenalidomide, azacitidine, decytabine

Миелодиспластические синдромы (МДС) — это гетерогенная группа заболеваний, возникающих на уровне стволовой гемопоэтической клетки и манифестирующих периферическими цитопениями вследствие неэффективности гемопоэза и усиленного апоптоза. Морфологически МДС характеризуется признаками дисплазии одной или нескольких миелоидных клеточных линий в костном мозге [1]. Несмотря на то, что МДС нельзя безоговорочно отнести к злокачественным опухолям, непреложными признаками этой патологии являются клональная экспансия гемопоэтических клеток-предшественников и риск трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) приблизительно у 30–40 % больных [2]. В 2010 г. в США было диагностировано около 10 000 новых случаев МДС, а заболеваемость составила 3,4 случая на 100 000 населения [3].

МДС является заболеванием преимущественно лиц пожилого возраста, медиана приходится на 65–70 лет, и лишь вторичные случаи характерны для более молодых больных. Заболеваемость среди лиц в возрасте 70–79 лет составляет 20,9 случая на 100 000 населения, ≥ 80 лет — 36,4. Несколько чаще болеют мужчины, нежели женщины [1]. Заболеваемость в странах Европы практически соответствует таковой в США: Германия (4,1 на 100 000) [4], Швеция (3,6 на 100 000) [5] и Франция (3,2 на 100 000) [6]. Точные данные по эпидемиологии МДС в России отсутствуют.

Клиническая картина и патогенез миелодиспластических синдромов

Клиническая картина МДС не имеет каких-либо специфических симптомов. Проявления болезни це-

ликом определяются количеством вовлеченных миелоидных линий и тяжестью цитопении. Чаще всего первым признаком МДС является анемия (80–85 % случаев), реже тромбоцитопения (35–40 %) и/или нейтропения (40 %) [7].

Поражение стволовой гемопоэтической клетки, лежащее в основе патогенеза МДС, является следствием каскада молекулярных событий, включающих непосредственное изменение генетического аппарата клетки и запуск специфического эпигенетического механизма — гиперметилирования ДНК. В результате последнего процесса происходит выключение работы большого количества генов, отвечающих за подавление опухолевого роста и дифференцировку нормальных клеток [8]. Как правило, МДС характеризуются избыточной пролиферативной активностью миелоидных клеток и повышением клеточности костного мозга. Парадоксальная ситуация сосуществования гиперклеточного костного мозга и цитопении в периферической крови объясняется ускорением апоптоза [9]. Несомненная роль в патогенезе МДС принадлежит дисфункции иммунной системы [10]. В частности, в случаях МДС, характеризующихся гипоклеточной морфологией костного мозга, накоплен ряд экспериментальных и клинических данных, подтверждающих опосредованное через иммунную систему повреждение гемопоэтических клеток-предшественников и изменений в клетках микроокружения стромы костного мозга [11, 12].

Классификации и прогностические системы

Постановка диагноза МДС предъявляет особые требования к качеству лабораторных исследований и включает оценку полного анализа крови с дифференциальным подсчетом клеток в мазке, аспирационную биопсию и трепанобиопсию костного мозга;

цитохимическое, иммунологическое и цитогенетическое исследование опухолевых клеток. В историческом аспекте все системы классификации МДС основывались на морфологии клеток и количестве бластных клеток в костном мозге.

Наиболее часто на практике используется морфологическая Франко-американо-британская классификация (FAB, 1982) [13] и классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008) [14]. Для выбора оптимальной терапии в соответствии с риском прогрессирования предложены специфические прогностические шкалы. В Международной прогностической балльной системе (International Prognostic Scoring System, IPSS) для определения групп риска во внимание принимается процент бластных клеток в костном мозге, наличие отдельных цитогенетических аномалий и в каком количестве ростков наблюдается цитопения в периферической крови (табл. 1) [15]. Прогностическая балльная система ВОЗ (WHO Classification-based Prognostic Scoring System, WPSS) является более продвинутым инструментом и учитывает морфологический вариант МДС, особенности кариотипа и потребность в гемотрансфузиях [16]. В 2012 г. была опубликована новая классификация IPSS, учитывающая большее количество цитогенетических aberrаций при МДС, изученных к настоящему времени [17].

Цели терапии и имеющиеся терапевтические опции в настоящий момент

Полное излечение МДС для большинства пациентов пока невозможно. Единственной терапевтической опцией, обладающей курабельным потенциалом, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК), которая, однако, выполняется лишь у небольшой когорты больных [7].

Таблица 1. Международная прогностическая балльная шкала (IPSS, 1997) для МДС (цитируется по [15])

Баллы:	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Бласты костного мозга, %	< 5	5–10	—	11–20	21–30
Кариотип*	Хороший	Промежуточный	Плохой	—	—
Цитопении**	0 или 1	2 или 3	—	—	—
*Цитогенетика: Хорошая — норма, 5q-, 20q-, -Y Промежуточная — ни плохая, ни хорошая Плохая — комплексные поломки (≥ 3), -7, 7q-			**Критерии цитопении: Нейтрофилы < 1,5 × 10 ⁹ /л Тромбоциты < 100 × 10 ⁹ /л Гемоглобин < 10 г/дл		
	Группы риска IPSS				
	Низкий	Промежуточный-1	Промежуточный-2	Высокий	
Сумма баллов	0	0,5–1,0	1,5–2,0	≥ 2,5	
Смерть от лейкоза, %	19	30	33		
Медиана времени до прогрессии в ОМЛ 25 % больных, годы	9,4	3,3	1,1	0,2	
Медиана ОВ, годы	5,7	3,5	1,2	0,4	

Таблица 2. Рекомендуемые препараты и схемы для лечения МДС

Препараты	Терапевтические режимы	Ссылки
Леналидомид (Ревлимид®)	10 мг/день р. о. постоянно	[22, 27]
Азациитидин (Вайдаза®)	75 мг/м ² 1 раз в день в/в или п/к в течение 7 дней. Минимум 4–6 циклов, которые повторяют каждые 4 нед	[22, 33, 35, 38]
Децитабин (Дакоген®)	15 мг/м ² в/в за 3 ч каждые 8 ч в течение 3 дней (9 инфузий за цикл). Минимум 4–6 циклов, которые повторяют каждые 6 нед	[22, 34]
	20 мг/м ² 1 раз в день в/в за 1 ч в течение 5 дней. Минимум 4–6 циклов, которые повторяют каждые 4 нед	[22, 41]

Это связано с преимущественно пожилым возрастом пациентов с МДС, наличием сопутствующей патологии, с токсичностью самой процедуры трансплантации и часто с недоступностью совместимого донора. Исходя из этого, целью лечения большинства больных с МДС является восстановление гематологических показателей, уменьшение тяжести клинических проявлений, снижение потребности в переливаниях компонентов крови, уменьшение риска трансформации в ОМЛ, увеличение общей выживаемости (ОВ) и улучшение качества жизни пациентов. За последние несколько лет произошел значительный прогресс в развитии методов

лечения МДС, не связанных с трансплантационными технологиями (табл. 2).

Выбор терапии для конкретного пациента определяется морфологическим вариантом заболевания, прогностической группой, возрастом и его общим состоянием [18]. Для пациентов с МДС низкого риска (низкий и промежуточный-1 риск по IPSS) одной из опций лечения рефрактерных анемий является назначение эритропоэзстимулирующих агентов, таких как эпоэтин альфа и дарбэпоэтин альфа (рис. 1). Частота ответа на эритропоэтины при МДС ниже, чем при других гемобластозах и в среднем составляет

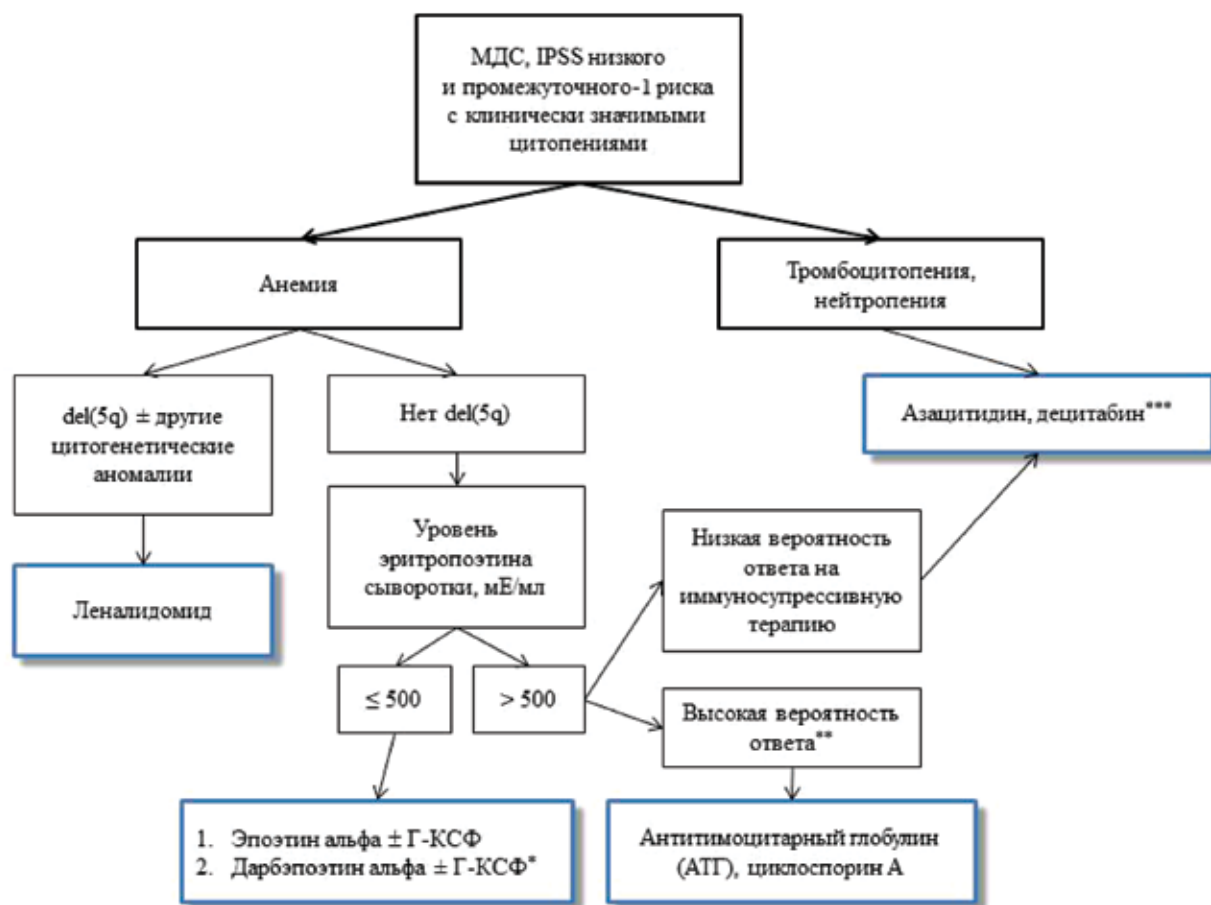


Рис. 1. Алгоритм принятия решения о выборе терапии у пациентов с МДС низкого риска в соответствии с текущими рекомендациями NCCN [22]: * – в случае отсутствия ответа на эритропоэзстимулирующие агенты пациенты могут рассматриваться в качестве кандидатов для иммуносупрессивной терапии (АТГ, циклоспорин А); ** – возраст младше 60 лет, уровень эндогенного эритропоэтина > 500 мЕ/мл, гипоклеточная морфология костного мозга, экспрессия антигена HLA-DR15 или обнаружения клона ПНГ; *** – пациентов, не ответивших на гипометилирующие агенты, следует рассматривать как кандидатов для АТГСК

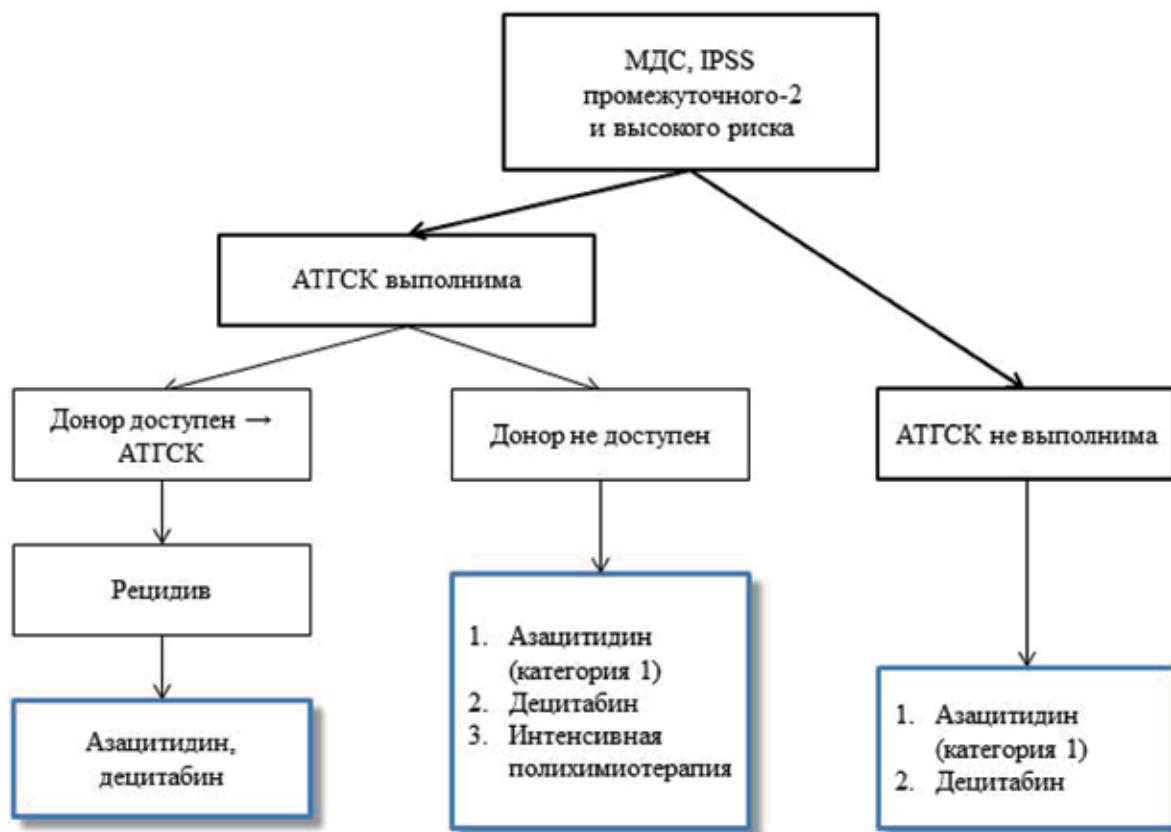


Рис. 2. Алгоритм принятия решения о выборе терапии у пациентов с МДС высокого риска в соответствии с текущими рекомендациями NCCN [22]

16–20 %. Прогностическим фактором хорошего ответа является низкий уровень эндогенного эритропоэтина (≤ 500 мЕ/мл) и отсутствие потребности в трансфузиях эритроцитарной массы [19]. Частота ответа на эритропоэтины увеличивается до 40 % при их комбинировании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) [20]. Иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным глобулином (АТГ) в комбинации с циклоспорином А или в монорежиме может рассматриваться в качестве эффективной опции для пациентов моложе 60 лет, с высоким уровнем эндогенного эритропоэтина (> 500 мЕ/мл), гипоклеточной морфологией костного мозга, в случае экспрессии антигена HLA-DR15 или обнаружения клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) [21, 22]. Иммуномодулятор леналидомид рекомендуется для терапии МДС, ассоциированного с $\text{del}(5q)$, и может применяться у пациентов с низкой вероятностью ответа на препараты эритропоэтинового ряда с Г-КСФ или без него на иммуносупрессивную терапию. Помимо этого, леналидомид может быть эффективным у больных, не ответивших на вышеперечисленные схемы терапии [22]. Для большинства пациентов единственным методом коррекции анемии остается трансфузионная терапия, которая, однако, может становиться причиной осложнений, вызванных избытком посттрансфузионного железа. Хелаторная терапия (дефе-

рон, дефероксамин, деферазирокс) является одним из важных компонентов поддерживающего лечения трансфузионно-зависимых больных с МДС [23].

Для пациентов с МДС высокого риска (промежуточный-2 и высокий риск по IPSS, 1997) интенсивная терапия с последующей АТГСК является приоритетным методом лечения (рис. 2). Для пациентов, которые не рассматриваются в качестве кандидатов для трансплантации, стандартом терапии являются гипометилирующие агенты (азациитидин, децитабин) и сопроводительная терапия для коррекции соответствующих симптомов заболевания [22]. Для части молодых пациентов, которым АТГСК не проводится вследствие отсутствия совместимого донора или технической недоступности самой процедуры, может проводиться интенсивная полихимиотерапия, как при ОМЛ [22].

Иммуномодулирующие препараты

Леналидомид относится к классу иммуномодулирующих препаратов (Immunomodulatory Drugs – ImiDs®) и обладает широким спектром иммуномодулирующей, противовоспалительной, цитостатической и антиангиогенной активностей [24]. Эффективность леналидомида при МДС тесно связана с кариотипом, поскольку объясняется прямым цитостатическим воздействием препарата на патологический клон клеток с $\text{del}(5q)$ и стимулирующим

эффектом в отношении нормальных эритроидных клеток [25, 26].

В мультицентровое исследование MDS-003 (II фаза) было включено 148 пациентов с зависимой от трансфузий анемией (потребность ≥ 2 единиц эритроцитарной массы за 8 недель), обусловленной МДС (низкий риск — 37 %, промежуточный-1 — 44 %, промежуточный-2 — 5 %, высокий — 14 %), ассоциированным с del(5q) с дополнительными цитогенетическими перестройками и без них [27]. Больных рандомизировали в соотношении 1:2 на один из 2 вариантов терапии: 1) леналидомид 10 мг/сут, 1–21 день, каждые 28 дней ($n = 46$) или 2) леналидомид 10 мг/сут постоянно ($n = 102$). Медиана времени до достижения ответа составила 4,6 (1–49) недель. Через 12 недель независимость от трансфузий была документирована у 67 % пациентов, а медиана прироста уровня гемоглобина составила 5,4 (1,1–11,4) г/дл. У 38 (45 %) из 85 пациентов, у которых удалось исследовать не менее 20 метафаз, документирован полный цитогенетический ответ (ПЦО), у 24 (28 %) из 85 — частичный (ЧЦО). Частота всех цитогенетических ответов не зависела от того, была ли del(5q) изолированной или она являлась частью комплексного кариотипа (75 % против 67 %; $p = 0,27$). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения (54,7 %) и тромбоцитопения (43,9 %). Оба исследованных режима не различались по эффективности и токсичности [27]. В 2005 г. леналидомид был одобрен Министерством по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве средства для лечения МДС низкого и промежуточного-1 риска с наличием изолированной или комбинированной с другими цитогенетическими аномалиями del(5q). Позднее, в феврале 2012 г., с аналогичными показаниями препарат был разрешен Европейским медицинским агентством для применения в странах Евросоюза. Рекомендуемая стартовая доза леналидомида для пациентов с МДС — 10 мг/сут (см. табл. 2).

В 2011 г. были опубликованы финальные результаты контролируемого исследования MDS-004 (III фаза) по оценке эффективности леналидомида у трансфузионно-зависимых пациентов ($n = 205$) с МДС (низкий и промежуточный-1 риск) с del(5q) [28]. Больных рандомизировали на 3 «рукава»: 1) леналидомид 10 мг/сут, 1–21 день, каждые 28 дней ($n = 69$); 2) леналидомид 5 мг/сут, 1–21 день, каждые 28 дней ($n = 69$) и 3) плацебо ($n = 67$). Независимость от трансфузий эритроцитарной массы была документирована в 56 %, 43 % и 6 % соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Частота цитогенетических ответов напрямую зависела от дозы леналидомида: 50 %, 25 % и 0 % соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Среди пациентов с исходным уровнем эндогенного эритропоэти-

на > 500 мЕ/мл леналидомид в дозе 10 мг был эффективнее, чем 5 мг (независимость от трансфузий — 76 % против 33 %; $p = 0,004$). Медиана времени до прогрессии в ОМЛ достигнута не была, а медиана ОВ не различалась между группами рандомизации. Самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени была миелосупрессия и тромбозы глубоких вен. Нейтропения III–IV степени была отмечена у 75 % больных, получавших леналидомид 10 мг, у 74 % — 5 мг и у 15 %, получавших плацебо; тромбоцитопения III–IV степени у 41 %, 33 % и 1,5 % пациентов соответственно. Тромбозы глубоких вен возникли у 4 (6 %) пациентов, получавших леналидомид 10 мг, и у 1 (1 %) пациента, получавшего 5 мг.

При анализе независимых прогностических факторов по объединенным данным 2 исследований МДС-003 и МДС-004 выявлено положительное прогностическое значение в отношении возможности достижения независимости от трансфузий: 1) инициального числа тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 2,5; $p = 0,0008$) и 2) стартовой дозы леналидомида 10 мг против 5 мг (ОР = 1,1; $p < 0,0001$). Негативное прогностическое значение несет высокая исходная трансфузионная нагрузка (ОР = 0,8; $p < 0,0001$) и наличие дополнительных хромосомных aberrаций (ОР = 0,5; $p = 0,0197$) [29].

Гипометилирующие агенты

Гипометилирующие агенты азацитидин (5-азацитидин) и децитабин (5-аза-2'-деоксицитидин) представляют собой оригинальный класс химиотерапевтических препаратов, обладающих способностью специфически ингибировать фермент ДНК-метилтрансферазу, ответственную за метилирование вновь синтезированной ДНК [30, 31]. Под процессом метилирования ДНК подразумевают присоединение метильных групп к цитозину геномной ДНК с образованием 5-метилцитозина. Данное событие относится только к цитозину, за которым в цепочке ДНК следует гуанин (5'-CG-3'). Многие гены человека имеют специфические регионы (CpG-островки) с большим содержанием подобных CG-динуклеотидов. Результатом метилирования CpG-островков является подавление экспрессии соответствующих генов. Чрезмерное метилирование (гиперметилирование) ДНК лежит в основе патогенеза ряда онкологических заболеваний, в том числе МДС/ОМЛ [32]. В результате воздействия гипометилирующих агентов происходит обратное гипометилирование ДНК, реализуется работа генов-онкосупрессоров и, в конечном итоге, восстанавливается нормальный фенотип малигнизированных клеток [30, 31].

Азацитидин и децитабин зарегистрированы FDA для клинического применения соответственно в 2004 и 2006 гг. и рассматриваются в качестве малотоксичных низкоинтенсивных методов лечения МДС. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 2012), как азацитидин, так и децитабин по-

казаны для лечения всех морфологических вариантов МДС по классификации FAB, включая рефрактерную анемию (РА), рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами (РАКС), рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ), рефрактерную анемию с избытком бластов в трансформации (РАИБ-Т) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) (рис. 1, 2). Для МДС низкого и промежуточного-1 риска по IPSS оба препарата рекомендуются: 1) для пациентов с клинически значимой нейтропенией и/или тромбоцитопенией; 2) в ситуациях низкой вероятности ответа на препараты эритропоэтинового ряда в комбинации с Г-КСФ или монорежиме (уровень эндогенного эритропоэтина > 500 мЕ/мл) и на иммуносупрессивную терапию (АТГ, циклоспорин А) [22].

В отношении пациентов с МДС промежуточного-2 и высокого риска по IPSS, которым не представляется возможным выполнение АТГСК, применение азацитидина и децитабина имеет доказанное клиническое преимущество по сравнению с лучшей сопроводительной терапией (ЛСТ) и стандартными нетрансплантационными методами химиотерапии [33, 34]. По данным исследования AZA-001, преимущество азацитидина по сравнению со стандартными терапевтическими подходами заключается в улучшении ключевого показателя — ОВ [35]. Применение децитабина ассоциируется с увеличением выживаемости, свободной от прогрессирования (ВСП), и медианы времени до трансформации в ОМЛ, но, в конечном счете, не влияет на ОВ [35, 36]. Доказательная база исследования AZA-001 позволила в обновленных рекомендациях NCCN рассматривать азацитидин в качестве предпочтительного метода лечения (категория доказательности I) [22].

Азацитидин

В исследование CALGB (Cancer and Leukemia Groupe B) 9221 был включен 191 пациент (медиана возраста 68 (31–92) лет) с МДС всех групп риска [37]. В протоколе участвовали пациенты со всеми морфологическими вариантами МДС по классификации FAB: РА — 37, РАКС — 8, РАИБ — 66, РАИБ-Т — 45, ХММЛ — 14. Двадцать случаев после референтного пересмотра были переквалифицированы в ОМЛ. Больных рандомизировали на получение либо азацитидина в дозе 75 мг/м^2 подкожно в течение 7 дней не менее четырех 28-дневных циклов ($n = 99$), либо ЛСТ в течение 4 месяцев ($n = 92$), после чего пациенты, по-прежнему удовлетворявшие инициальным критериям включения, могли перейти на терапию азацитидином ($n = 49$). В группе азацитидина 60 (60 %) больных ответили на терапию: полная ремиссия (ПР) — 7 %, частичная ремиссия (ЧР) — 16 %, гематологическое улучшение (ГУ) — 37 %. В группе традиционной терапии лишь 5 % достигли ГУ. Медиана времени до достижения первого и наилучшего ответа составила 64 и 93 дня. Прогрессирование в ОМЛ, как первое неблагоприятное событие, име-

ло место в 15 % случаев при терапии азацитидином, против 38 % при традиционном лечении ($p = 0,001$). Применение азацитидина пролонгировало время до трансформации в ОМЛ (21 мес против 13 мес; $p = 0,007$). Поскольку по условиям протокола по истечении первых 4 месяцев пациенты из группы ЛСТ могли получать азацитидин, не было разницы в ОВ (медиана 20 мес против 14 мес; $p = 0,10$).

В 2009 г. были опубликованы окончательные результаты исследования III фазы AZA-001, в которое было включено 358 пациентов (медиана возраста 69 (38–88) лет) с МДС преимущественно промежуточного-2 (43 %) и высокого риска (46 %) по IPSS [35]. Дизайн протокола предусматривал рандомизацию пациентов на терапию азацитидином в дозе 75 мг/м^2 подкожно в течение 7 дней в виде 28-дневных циклов ($n = 179$) и один из 3 методов традиционного лечения ($n = 179$). Выбор варианта традиционной терапии предоставляли лечащему врачу до процедуры рандомизации, отражая условия обычной клинической практики: 105 (59 %) — ЛСТ; 49 (27 %) — низкие дозы цитарабина (20 мг/м^2 в течение 14 дней каждые 28 дней) и 25 (14 %) — интенсивная терапия по схеме «7+3». Высокий риск имели 95 % больных: РАИБ — 58 %, РАИБ-Т/ОМЛ (ВОЗ) — 34 %, ХММЛ — 3 %, другие варианты — 5 %. Медиана количества полученных циклов терапии для азацитидина составила 9, для низкодозного цитарабина — 4.

Применение азацитидина ассоциировалось с лучшей медианой ОВ по сравнению с традиционной терапией (24,5 мес против 15,0 мес; $p = 0,0001$): двухлетняя ОВ составила 50,8 % и 26,2 % соответственно ($p < 0,0001$). Преимущество азацитидина оказалось неоспоримым по сравнению с каждым из 3 методов традиционной терапии, рассматриваемых отдельно (рис. 3).

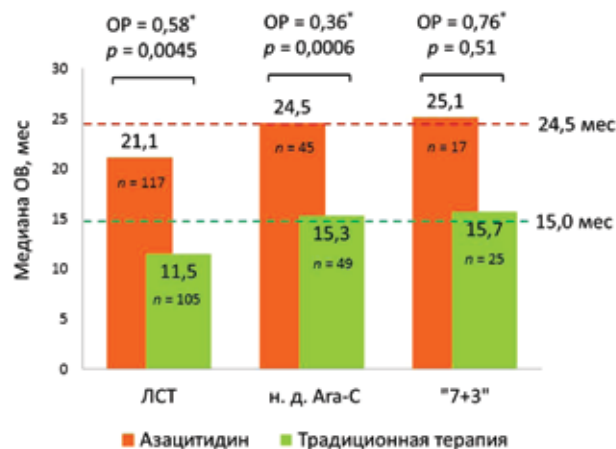


Рис. 3. Азацитидин улучшает ОВ больных с МДС по сравнению со всеми традиционными методами нетрансплантационного лечения (цитируется по [35]): н. д. Ara-C — низкие дозы цитарабина; * — больные стратифицированы на сбалансированные группы по ECOG, уровням лактатдегидрогеназы и гемоглобина, количеству трансфузий эритроцитарной массы, наличию T/del(7q)

Азациитидин был эффективнее у пациентов с неблагоприятными цитогенетическими абберациями $-7/\text{del}(7q)$: медиана ОВ 13,1 мес против 4,6 мес ($p = 0,0017$). Медиана времени до трансформации в ОМЛ также была лучше при использовании азациитидина (17,8 мес против 11,5 мес; $p < 0,0001$). Гематологического улучшения достигли 49 % против 29 % ($p < 0,0001$), ПР – 17 % против 8 % ($p = 0,015$) и ЧР – 12 % против 4 % ($p = 0,0094$). Независимыми от трансфузий в процессе лечения стали 50 (45,0 %) из 111 ранее нуждавшихся в них пациентов в группе азациитидина против 13 (11,4 %) из 114 на традиционной терапии ($p < 0,0001$) [35]. Несмотря на то, что 91 % пациентов достигли ответа в пределах первых 6 циклов терапии, длительная терапия азациитидином сопровождалась дальнейшим улучшением качества ответа у 48 % больных. Наилучший ответ у 92 % ответивших пациентов был получен в пределах 12 циклов [38]. Процесс гиперметилирования при МДС является постоянным, поэтому лечение гипометилирующими агентами оптимально продолжать вплоть до начала прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности [35].

Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени в группе азациитидина были периферические цитопении, однако не было никаких различий по сравнению с низкими дозами цитабина и схемой «7 + 3». Среди негематологических побочных эффектов частыми были реакции в месте инъекции азациитидина, тошнота, рвота, диарея и слабость, в большинстве случаев не выходявшие за пределы I–II степени токсичности [35].

Хорошая переносимость азациитидина послужила поводом для исследования альтернативных режимов дозирования, ориентированных на амбулаторное применение [39]. С этой целью 151 пациент с МДС (РА/РАКС/ХММЛ – 63 %, РАИБ – 30 %) был рандомизирован на одну из следующих схем терапии: 1) азациитидин 75 мг/м² в течение 5 дней, затем после 2-дневного перерыва еще 2 дня терапии в той же дозе (группа 5–2–2); 2) азациитидин 50 мг/м² в течение 5 дней, затем после 2-дневного перерыва еще 5 дней терапии в той же дозе (группа 5–2–5) и 3) азациитидин 75 мг/м² в течение 5 дней (группа 5). Гематологического улучшения достигли 44 %, 45 % и 56 % пациентов, а частота побочных эффектов III–IV степени составила 84 %, 77 % и 58 % соответственно. Независимость от трансфузий документирована у 50 %, 55 % и 64 % предварительно нуждавшихся в заместительной терапии пациентов. Последняя схема оказалась наиболее эффективной и может обсуждаться в амбулаторной практике.

Оральная форма азациитидина, синтезированная в виде пролекарства 2',3',5'-триацетил-5 азациитидина, которая обладает высокой стабильностью, хорошей биодоступностью и более длительным периодом полувыведения по сравнению с подкожным введе-

нием, проходит сейчас II–III фазы клинических исследований [40].

Децитабин

В регистрационное исследование III фазы, проведенное в Северной Америке, было включено 170 пациентов (медиана возраста 70 (30–85) лет) с МДС (промежуточный-1 – 44, промежуточный-2 – 74, высокий риск – 44), которых рандомизировали на получение децитабина ($n = 89$) или ЛСТ ($n = 81$) [34]. Децитабин назначали в дозе 15 мг/м² в виде 3-часовой инфузии 3 раза в сут в течение 3 дней (схема 3 × 3). Циклы терапии повторяли каждые 6 недель. Медиана продолжительности лечения децитабином составила 3 цикла (от 0 до 9). ПР и ЧР достигли 9 % и 8 % пациентов в группе децитабина соответственно, чего не было зарегистрировано на ЛСТ ($p < 0,001$). Полный цитогенетический ответ был документирован в 35 % и 10 % случаев соответственно. Медиана продолжительности гематологического ответа на децитабин составила 10,3 мес и ассоциировалась с независимостью от гемотрансфузий. Медиана времени до трансформации в ОМЛ или смерти для пациентов промежуточного-2 и высокого риска по IPSS была лучше в группе децитабина по сравнению с ЛСТ (12,0 мес против 6,8 мес; $p = 0,03$), однако преимущества в отношении ОВ получено не было (медиана ОВ – 14,0 мес против 14,9 мес; $p = 0,636$).

В 2011 г. группа по исследованию лейкозов EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) и Германская группа по изучению МДС представили результаты Европейского многоцентрового сравнительного исследования III фазы по оценке эффективности децитабина по сравнению с ЛСТ [36]. В протокол было включено 233 пациента (медиана возраста 70 (60–90) лет) со всеми морфологическими вариантами МДС по классификации FAB преимущественно промежуточного-2 (55 %) и высокого (37 %) риска по IPSS. Децитабин назначался в дозе 15 мг/м² в виде 4-часовой инфузии каждые 8 часов в течение 3 дней. Согласно условиям протокола больные получали 8 циклов терапии, если они не достигли ПР, или 10 – если ее достигли. Циклы повторяли каждые 6 недель. Применение децитабина сопровождалось значимым улучшением ВСП (медиана – 6,6 мес против 3,0 мес; $p = 0,004$) и снижением риска трансформации в ОМЛ в течение первого года (22 % против 33 %; $p = 0,036$). Вместе с тем не было получено улучшения ни в отношении ОВ (медиана 10,1 мес против 8,5 мес; $p = 0,38$), ни в отношении времени до трансформации в ОМЛ (медиана 8,8 мес против 6,1 мес; $p = 0,24$). ПР на терапии децитабином была получена у 13 %, ЧР – у 6 %, ГУ – у 15 % больных против 0 %, 0 % и 2 % на ЛСТ. Фебрильная нейтропения (децитабин – 25 %, ЛСТ – 7 %) и инфекционные осложнения (58 % и 50 %) были самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степени. Лечение де-

цитабином ассоциировалось со значимым улучшением качества жизни пациентов.

Альтернативной разрешенной схемой применения децитабина является его назначение в дозе 20 мг/м² 1 раз в день в виде внутривенной однократной инфузии в течение 5 дней (см. табл. 2) [41]. В представленном исследовании взрослые пациенты с МДС ($n = 77$) или ХММЛ ($n = 18$) рандомизировались на один из трех режимов терапии децитабином: 1) 20 мг/м² внутривенно в течение 5 дней; 2) 20 мг/м² подкожно в течение 5 дней и 3) 10 мг/м² внутривенно в течение 10 дней. Наилучшая активность была зарегистрирована для первого режима терапии: частота ПР — 39 %, 21 % и 24 % соответственно ($p < 0,05$).

Терапевтические перспективы

Наличие множественных генетических и эпигенетических механизмов, лежащих в основе патогенеза МДС, позволяет надеяться, что использование комбинаций нескольких препаратов с разными точками приложения может оказаться эффективным. В частности, уже опубликованы результаты ряда исследований I–II фазы по комбинированному использованию гипометилирующих агентов с другими препаратами, продемонстрировавшими эффективность при МДС (табл. 3).

В 2010 г. были опубликованы результаты американского исследования I фазы комбинированного использования азацитидина и леналидомида у пациентов с МДС высокого риска [42]. Терапия хорошо переносилась, не было выявлено дозолимитирующей токсичности. В работе исследовано несколько режимов дозирования азацитидина (75 мг/м² в 1–5-й дни и 50 мг/м² в 1–5-й + 8–12-й дни) и леналидомида (5 и 10 мг/день в течение 14 и 21 дня). На терапию ответили 12 (67 %) из 18 пациентов, в том числе 8 (44 %) достигли ПР. Значимой токсичностью III–IV степени были эпизоды фебрильной нейтропении у 2 пациентов. Позднее схожие результаты были

представлены германской группой по исследованию МДС. В немецкое исследование было включено 20 пациентов (медиана возраста 69 лет) с МДС высокого риска ($n = 14$) и ОМЛ ($n = 6$) с подтвержденной del(5q), которые получали сперва азацитидин в дозе 75 мг/м² с 1-го по 5-й день, а затем леналидомид в наращиваемой с 10 до 25 мг дозе с 6-го по 19-й день [43]. Часть пациентов до включения в протокол уже получала лечение: традиционную индукционную химиотерапию — 1, АТГСК — 3, азацитидин — 6 и леналидомид — 2. Ответ на комбинацию азацитидина и леналидомида был оценен у 19 пациентов: ПР констатирована в 2 случаях, костномозговая ПР — в 2, ЧР — в 1 и ГУ — в 1 случае. У 7 (36 %) больных был диагностирован цитогенетический ответ, в том числе в 3 случаях полный. Исследователи сделали вывод о высокой эффективности данной комбинации у пациентов с МДС высокого риска и ОМЛ, ассоциированных с del(5q).

Этанерцепт — растворимый рецептор фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), который действует как его конкурентный ингибитор. Принимая во внимание, что сам по себе ФНО- α является цитокином, способным угнетать нормальный гемопоэз при ряде гемобластозов, возникла гипотеза, что, комбинируя азацитидин с этанерцептом, можно уменьшить выраженность миелосупрессии за счет протекции неопухолевых клеток костного мозга. В исследовании II фазы было включено 32 пациента с ХММЛ и МДС высокого риска [44]. Через 3 мес объективный ответ был получен у 23 (72 %) пациентов, к 12 месяцам ПР была документирована у 11 пациентов, ПЦО — у 4. Исходная гипотеза не работала, так, всем больным пришлось редуцировать дозы препаратов вследствие миелотоксичности, но несмотря на это ответ на терапию оказался весьма длительным. Медиана продолжительности ответа к 2 годам наблюдения достигнута не была.

Воринонат — препарат из группы ингибиторов гистондеацетилаз, продемонстрировавший противо-

Таблица 3. Комбинация азацитидина с другими препаратами

Комбинации	Пациенты и методы	Все ответы	ПР	ЦО	Ссылки
Азацитидин + леналидомид (I фаза)	МДС высокого риска, $n = 18$	67 % (12/18)	44 % (8/18)	н. д.	42
Азацитидин + леналидомид (I фаза)	Предлеченные пациенты с МДС высокого риска и ОМЛ с del(5q), $n = 20$	36 % (6/19)	11 % (2/19)	16 % (3/19)	43
Азацитидин + этанерцепт (II фаза)	ХММЛ, МДС высокого риска, $n = 32$	72 % (23/32)	34 % (11/32)	13 % 4/32	44
Азацитидин + воринонат (I фаза)	МДС, ОМЛ, $n = 20$	82 % (9/11)	45 % (5/11)	н. д.	46
Азацитидин + гемтузумаб + гидроксимочевина (II фаза)	МДС высокого риска, ОМЛ у пожилых, $n = 20$	70 % (14/20)	55 % (11/20)	н. д.	47

Примечание: ЦО — цитогенетический ответ, н. д. — нет данных.

опухолевую активность у пациентов с МДС и ОМЛ [45]. Комбинация азациитидина и вориностата представляется перспективной, поскольку существует определенный синергизм в точках их приложения. Ингибиторы гистондеацетилаз вызывают гиперацетилирование гистонов, активацию транскрипции и, по некоторым данным, гипометилирование ДНК. В исследование I фазы было включено 20 пациентов (медиана возраста 68 лет) с МДС и ОМЛ [46]. Из 11 оцененных пациентов ответили на терапию 9 (82 %): ПР – 5, костномозговая ПР – 1, ГУ – 3. Никаких нежелательных явлений III–IV степени зарегистрировано не было.

Комбинация гипометилирующих агентов с моноклональными антителами, в частности с гемтузумаб озогамидином (антитела к миелоидному антигену CD33), является еще одной из возможных будущих терапевтических опций. В настоящее время доступны данные по небольшому исследованию II фазы, касающиеся комбинированного использования гидроксимочевины, азациитидина и гемтузумаб озогамидина у пожилых пациентов с МДС высокого риска

и ОМЛ ($n = 20$, медиана возраста 76 лет) [47]. Одиннадцать (55 %) из 20 пациентов достигли ПР и еще 3 (15 %) – костномозговой ПР. Медиана продолжительности ремиссии составила 8 мес, ОВ – 10 мес. Токсичность комбинации была приемлемой и лишь 1 пациент умер в начале терапии от прогрессии заболевания.

На сегодняшний день лечение МДС по-прежнему представляет сложную и далеко нерешенную проблему. Эффективность традиционной химиотерапии ограничена, а АТГСК является методом выбора лишь для небольшой когорты пациентов. Соотношение пользы и вреда не всегда складывается в пользу АТГСК, если принимать во внимание риск рецидива после данной терапии и опасность развития тяжелых посттрансплантационных реакций. Ключевым терапевтическим достижением последних лет стало открытие противоопухолевых эффектов леналидомида при МДС низкого риска с $\text{del}(5q)$ и гипометилирующих агентов азациитидина и децитабина при МДС высокого риска. Создание новых программ лечения на основе данных препаратов, по всей видимости, представляет собой ближайшую перспективу терапии МДС/ОМЛ.

Л и т е р а т у р а

1. Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45–52.
2. Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Миелодиспластический синдром. *Клин геронтол* 2009;15(3):33–46.
3. Sekeres M.A. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(1):57–63.
4. Aul C., Gattermann N., Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992;82(2):358–67.
5. Rådlund A., Thiede T., Hansen S. et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol* 1995;54(3):153–6.
6. Maynadié M., Vèrret C., Moskvitchenko P. et al. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer* 1996;74(2):288–90.
7. Steensma D.P., Tefferi A. Risk-based management of myelodysplastic syndrome. *Oncology (Williston Park)* 2007;21(1):43–54.
8. Hopfer O., Komor M., Koehler I.S. et al. DNA methylation profiling of myelodysplastic syndrome hematopoietic progenitor cells during *in vitro* lineage-specific differentiation. *Exp Hematol* 2007;35(5):712–23.
9. Владимирская Е.Б., Масчан А.А., Румянцев А.Г. Апоптоз и его роль в развитии опухолевого роста. *Гематол и трансфузиол* 1997;42(5):4–9.
10. Epperson D.E., Nakamura R., Sauntharajah Y. et al. Oligoclonal T-cell expansion in myelodysplastic syndrome: evidence for an autoimmune process. *Leuk Res* 2001;25(12):1075–83.
11. Sloand E.M. Hypocellular myelodysplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(2):347–60.
12. Calado R.T. Immunologic aspects of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Semin Oncol* 2011;38(5):667–72.
13. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51(2):189–99.
14. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937–51.
15. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079–88.
16. Malcovati L., Germing U., Kuendgen A. et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3503–10.
17. Schanz J., Tüchler H., Solé F. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30(8):820–9.
18. Al-Ameri A., Cherry M., Garcia-Manero G., Quintás-Cardama A. Standard therapy for patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(4):303–13.
19. Hellström-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G. et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120(6):1037–46.
20. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl 8):45–54.
21. Passweg J.R., Giagounidis A.A., Simcock M. et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing

- antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011;29(3):303–9.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Myelodysplastic Syndromes v 1.2012. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf. Accessed March 9, 2012.
23. Грицаев С.В., Зотова И.И., Кострома И.И. и соавт. Миелодиспластический синдром и хелаторная терапия. *Фарматека* 2011;17(230):48–52.
24. Семочкин С.В. Биологические основы применения иммуномодулирующих препаратов в лечении множественной миеломы. *Онкогематол* 2010;1:21–31.
25. Raza A., Reeves J.A., Feldman E.J. et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111(1):86–93.
26. Sekeres M.A., Maciejewski J.P., Giagounidis A.A. et al. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5943–9.
27. List A., Dewald G., Bennett J. et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355(14):1456–65.
28. Fenaux P., Giagounidis A., Selleslag D. et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118(14):3765–76.
29. List A.F., Giagounidis A., Backstrom J.T. et al. Early lenalidomide (LEN) dose intensity and durable RBC-transfusion independence (RBC-TI) in patients (pts) with low-/int-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) and del5q. 2011 ASCO Annual Meeting, Chicago, USA, 3–7 June 2011. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl); abstr. 6522.
30. Creusot F., Acs G., Christman J. Inhibition of DNA methyltransferase and induction of Friend erythroleukemia cell differentiation by 5-azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine. *J Biol Chem* 1982;257(4):2041–8.
31. Christman J., Mendelsohn N., Herzog D. et al. Effect of 5-azacytidine on differentiation and DNA methylation in human promyelocytic leukemia cells (HL-60). *Cancer Res* 1983;43(2):763–9.
32. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008;358(11):1148–59.
33. Silverman L.R., McKenzie D.R., Peterson B.L. 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(24):3895–903.
34. 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(8):1794–803.
35. Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):223–32.
36. Lübbert M., Suciu S., Baila L. et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(15):1987–96.
37. 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(10):2429–40.
38. Silverman L.R., Fenaux P., Mufti G.J. et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011;117(12):2697–702.
39. Lyons R.M., Cosgriff T.M., Modi S.S. et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1850–6.
40. Ziemba A., Hayes E., Freeman B.B. et al. Development of an oral form of azacitidine: 2'3'5'-triacetyl-5-azacytidine. *Chemother Res Pract* 2011;2011:965826.
41. Kantarjian H., Oki Y., Garcia-Manero G. et al. Results of a randomized study of three schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007;109(1):52–7.
42. Sekeres M.A., List A.F., Cuthbertson D. et al. Phase I combination trial of lenalidomide and azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2253–8.
43. Platzbecker U., Ganster C., Neesen J. et al. Safety and efficacy of a combination of 5-azacitidine followed by lenalidomide in high-risk MDS or AML patients with del(5q) cytogenetic abnormalities – results of the "AZALE" trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011. *Blood* 2011;118:3799.
44. Scott B.L., Ramakrishnan A., Storer B. et al. Prolonged responses in patients with MDS and CMML treated with azacitidine and etanercept. *Br J Haematol* 2010;148(6):944–7.
45. 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* 2008;111(3):1060–6.
46. Silverman L.R., Verma A., Odchimar-Reissig R. et al. A phase I/II study of vorinostat, an oral histone deacetylase inhibitor, in combination with azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). Initial results of the phase I trial: A New York Cancer Consortium. 2008 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2008;26(15S):7000.
47. Nand S., Godwin J., Smith S. et al. Hydroxyurea, azacitidine and gemtuzumab ozogamicin therapy in patients with previously untreated non-M3 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes in the elderly: results from a pilot trial. *Leuk Lymphoma* 2008;49(11):2141–7.