

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДАКОГЕНА ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

А.К. Голенков, Г.А. Дудина, И.В. Буравцова, Е.В. Катаева, Н.В. Опарина

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

В статье приведены результаты клинического исследования эффективности Дакогена (ингибитора гиперметилирования ДНК) у 16 больных с миелодиспластическим синдромом. Цитогенетические исследования костного мозга проведены у 6 больных, выявленные хромосомные нарушения включали делецию 5q у 1 пациента, моносомию X у 2, множественные клональные перестройки — у 1. Результаты показали, что после 4 курсов лечения Дакогеном, который вводили в дозе 15 мг/м² в течение 3 сут 3 раза в день внутривенно, получен выраженный клинико-гематологический эффект: полный ответ — 3 человека, частичный ответ — не зарегистрирован, стабилизация состояния — у 1 больного, костномозговая ремиссия у 4. Длительность ответа составляет 3,5 мес. Миелотоксичности препарата, которая повлияла бы на межкурсовый интервал или стала причиной уменьшения дозы препарата, в процессе лечения не выявлено.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, взрослые, Дакоген, эффективность, токсичность

CLINICAL EFFICACY OF DACOGEN IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME

A.K. Golenkov, G.A. Dudina, I.V. Buravtsova, E.V. Kataeva, N.V. Oparina

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Clinical efficiency of Dacogen (inhibitor of DNA hypermethylation) in 16 patients with MDS is presented. Bone marrow cytogenetic studies were performed in 6 patients; the detected chromosome aberrations included 5q deletion in 1 patient, X monosomy in 2 and multiple clonal rearrangements in 1. Results of this study indicated that after 4 courses of Dacogen (15mg/m² i.v. 3 times daily for 3 days each course) significant clinical and hematological effects is received (according to standard criteria [1]): a complete response was in 3 patients; no partial response was registered; stabilization and bone marrow remission were achieved in 1 and 4 patients respectively. Response duration was 3.5 months. Drug myelotoxicity which would influence on intercourse interval and cause dose reduction during treatment was not revealed.

Key words: myelodysplastic syndrome; adult patients; Dacogen; efficiency; toxicity

Миелодиспластический синдром (МДС) характеризуется гетерогенными клиническими проявлениями с развитием мультилинейной дисплазии, неэффективного гемопоэза и трансформацией в острый лейкоз.

Согласно Франко-американо-британской (FAB) классификации МДС подразделяется на 5 клинически очерченных и лабораторно воспроизводимых подвариантов: рефрактерная анемия (РА), РА с избытком бластов (РАИБ), РА с трансформацией в острый лейкоз (РАИБ-Т), РА с кольцевыми сидеробластами (РАКС), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) [1]. Недостатком этой классификации было отсутствие интегральных факторов, позволяющих объединить подварианты МДС, за исключением неуклонного прогрессирования болезни с развитием терминального бластоэза, что характерно и для всех лейкоэмических процессов.

Разработанная новая классификация МДС (ВОЗ) [2] в значительной степени освобождена от недостатков FAB-классификации. Она представлена в более консолидированном виде за счет удаления из нее РАИБ-Т, ХММЛ и большей детализации собственно миелодиспластических проявлений. К ним следует отнести рефрактерную цитопению с мультилинейной дисплазией, в которой выделяют формы с кольцевыми сидеробластами, неклассифицируемый МДС и 5q-синдром. Большой вклад в понимание патогенеза и объединение подвариантов МДС внесла эпигеномная концепция, описывающая роль гиперметилирования ДНК и нарушения ацетилирования гистонов в выключении функции генов-онкосупрессоров [3, 4].

Открытие этих механизмов послужило основанием для разработки и внедрения в клиническую практику ин-

гибитора гиперметилирования ДНК децитабина (Дакогена). В результате действия этого препарата происходит реактивация генов онкосупрессоров и восстанавливаются нормальные механизмы клеточной функции. Имеющиеся результаты многих клинических исследований показывают достаточно высокую его эффективность при различных вариантах МДС [5–7].

Цель настоящей работы — изучение клинической эффективности Дакогена при более широком спектре клинических проявлений МДС, включая тяжелые нарушения функции костного мозга, соматическую декомпенсацию и осложнения течения болезни.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 15 больных с МДС (9 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 48 до 76 лет. Средний возраст составил 62 года. Диагноз МДС основывался на наличии анемического синдрома, часто в сочетании с лейкопенией, реже тромбоцитопенией. Среди эритроцитов определялись как микро-, так и макроциты, пойкилоцитоз. Нейтрофилы характеризовались изменением сегментированности ядер, наличием пельгероидных форм. Дисплазия тромбоцитов заключалась в появлении гигантских и аномальных форм со сниженной способностью к агрегации. При анализе миелограммы отмечалось сужение (до 5–10%) либо расширение красного ростка с характерными мегалобластоидными чертами кроветворения. В гранулоцитарном ростке выявлялись те же изменения клеток, что и в нейтрофилах периферической крови. Признаки дисплазии мегакариоцитов заключались в появлении как гигантских, так и мелких одно-, двуждерных форм. Вариант МДС уточнялся по FAB-классификации и бази-

Таблица 1. Результаты цитогенетических исследований, проведенных у 6 пациентов с МДС

Исследовано	Нормальный кариотип	Моносомия X	Делеция 5q	Комбинированные изменения кариотипа	Клон, %
6/16	2	2	1	1	35—90

Таблица 2. Клиническая характеристика (кумулятивный эффект) 8 больных, получивших 3—4 курса терапии Дакогеном

Период	Гемоглобин, г/л ($p=0,05$)	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ ($p<0,001$)	Среднее число трансфузий эритроцитарной массы, дозы	Процент бластных клеток в костном мозге ($p<0,01$)
До лечения	74,8±8	5,4	76,6±13	4	9,9±2,1
После лечения	96,8±8	4,0	136,6±3,5	2	3,9±0,8

ровался на следующих показателях: увеличении числа бластных клеток в костном мозге, моноцитов в периферической крови и костном мозге, количественном содержании кольцевых сидеробластов в костном мозге. Так, среди 16 пациентов, находившихся под нашим наблюдением, РАИБ диагностирована у 14, РАИБ-Т — у 2. Предшествующая терапия цитозаром в дозе 10—15 мг/м² подкожно (от 1 до 3 курсов) проводилась 7 больным, 9 пациентов химиотерапевтического лечения ранее не получали.

Цитогенетическое исследование костного мозга проведено у 6 больных (табл. 1). Отсутствие изменений кариотипа выявлено у 2 пациентов, у 4 установлены следующие его изменения: у 2 пациентов — анеусомия (моносомия X), у 1 делеция 5q, у 1 — множественные клональные перестройки. Клональные изменения кариотипа наблюдались в 35—90% проанализированных клеток.

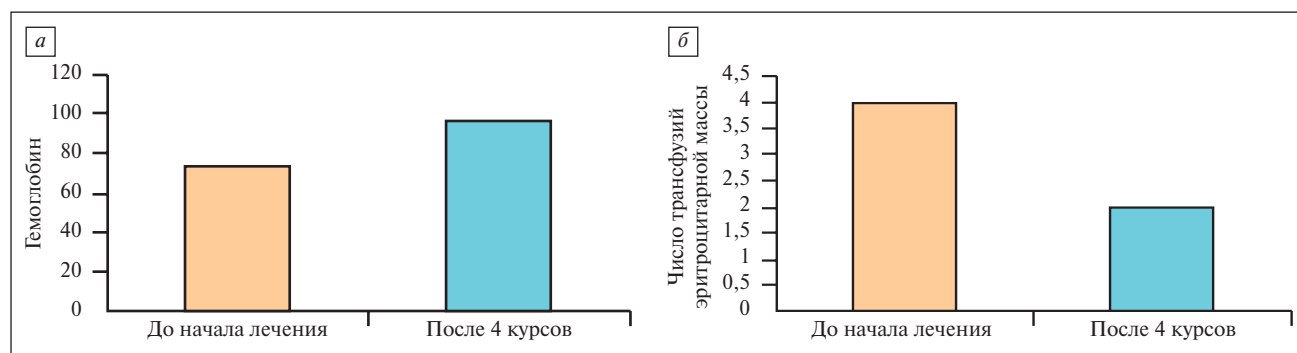
После проведенного обследования больные получали лечение Дакогеном в дозе 15 мг/м² внутривенно (в/в) каждые 8 ч путем непрерывной 3-часовой инфузии в течение 3 дней. Лечение повторяли каждые 6 нед. Суммарная доза препарата за 1 цикл терапии составляла 135 мг/м². Всего проведено от 1 до 4 циклов введения препарата: 3—4 — 8 больным и 1 или 2 цикла — тоже 8.

Результаты

При анализе клинического эффекта Дакогена

(табл. 2) после проведения 3—4 курсов терапии установлено повышение среднего содержания гемоглобина в данной группе больных с 74,8±8 г/л до начала лечения до 96,9±8 г/л ($p=0,05$); число тромбоцитов в гемограмме увеличилось с 70,6±13×10⁹/л до 136,6±3,5×10⁹/л ($p<0,001$). Отмечено также значительное снижение количества бластных клеток в костном мозге с 9,9±2,1 до 3,9±0,8% ($p<0,01$). Число трансфузий эритроцитарной массы уменьшилось в среднем с 4 до 2 доз, что свидетельствовало об отсутствии прямой корреляционной зависимости повышения уровня гемоглобина на фоне лечения от дозы перелитой эритроцитарной массы (см. рисунок)

Оценивая результаты проведения 1-го и 2-го курсов терапии Дакогеном у 8 пациентов (табл. 3), можно отметить, что число тромбоцитов и лейкоцитов практически не изменялось: до начала лечения оно составляло 126±30×10⁹/л, после 112±1,3×10⁹/л и 3,7±0,7×10⁹/л и 3,0±0,4×10⁹/л соответственно. Отсутствие изменения этих показателей свидетельствует о применении недостаточной дозы препарата для оказания клинического эффекта. Повышение гемоглобина за 1—2 курса терапии Дакогеном с 76±6,2 до 107±6,9 г/л обусловлено переливаниями эритроцитарной массы. Уменьшения числа доз эритроцитарной массы, переливаемых больным на первых двух этапах лечения, не зафиксировано.



Динамика уровня концентрации гемоглобина (а) и числа переливаний эритроцитарной массы (б) до лечения и после 4 курсов терапии Дакогеном

Таблица 3. Гематологические показатели у 8 больных, получивших 1—2 курса лечения Дакогеном

Период	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Среднее число трансфузий эритроцитарной массы, дозы
До проведения 1-го курса	76±6,2	126±30	3,7±0,7	3
После лечения	107±6,9	112±1,3	3,0±0,4	3

Таблица 4. Наиболее частые побочные эффекты при применении Дакогена

Побочные эффекты	После 1—2 курсов (n=16)	После 3—4 курсов (n=8)
Лихорадка	8 (50)	1 (12,5)
Инфекции верхних отделов дыхательных путей	6 (37,5)	2 (25)
Грибковые инфекции	4 (25)	0
Абсцессы мягких тканей	2 (12,5)	0
Герпес	1 (6,25)	0

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент).

Таблица 5. Ответ на лечение у 8 больных МДС, получивших 3—4 курса лечения Дакогеном, по критериям В.Д. Cheson и соавт. [1]

Вариант МДС	Число больных	полный	Характеристика ответа частичный	стабилизация	костномозговая ремиссия	Длительность ответа, мес
РАИБ	8	3		1	4	2,5

Самыми частыми побочными эффектами при проведении 1-го и 2-го циклов лечения были инфекции верхних дыхательных путей ($n=6$) и нейтропеническая лихорадка ($n=8$), что отражено в табл. 4. При появлении катаральных явлений носоглотки назначалась антибактериальная терапия в сочетании с противогрибковыми препаратами в течение 3—7 дней. *Herpes simplex* с локальным поражением кожи ягодич выявлен у 1 пациента. Проведен курс терапии ацикловиром в таблетированной форме, затем еще 2 профилактических курса. У 2 больных с РАИБ-Т проведение 1-го цикла терапии Дакогеном привело к развитию выраженной цитопении, что осложнилось некротическим поражением геморроидальных узлов в одном случае и развитием флегмоны нижней конечности — во втором. Выполнено хирургическое иссечение некротических тканей с одновременным назначением антибактериальной терапии. При проведении 3-го и 4-го курсов лечения серьезных побочных эффектов и осложнений не отмечено. За время лечения не наблюдалось побочных эффектов, потребовавших удлинения межкурсовых интервалов или редукции дозы препарата.

При оценке ответа на лечение у 8 больных МДС после 3—4 циклов лечения Дакогеном, по критериям В.Д. Cheson и соавт. (табл. 5), зафиксированы следующие результаты: полный ответ (в костном мозге число миелобластов $\leq 0,5\%$, нормальное созревание всех клеточных линий, дисплазия может персистировать; в периферической крови содержание гемоглобина ≥ 110 г/л, тромбоцитов

$\geq 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9$ /л) получен у 3 человек. Частичный ответ (все критерии полного ответа, но число бластных клеток в костном мозге ≥ 5) не зарегистрирован. Стабилизация состояния (невозможность достижения даже частичной ремиссии, но без признаков прогрессирования в течение >8 нед) достигнута у 1 больного. Костномозговая ремиссия (число бластных клеток в костном мозге $< 5\%$ при наличии улучшения показателей периферической крови) наблюдалась у 4 больных. Длительность ответа составила 3,5 мес.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что Дакоген (ингибитор метилирования ДНК) оказывает положительный клиничко-гематологический эффект при лечении больных МДС. Гематологический эффект заключается в уменьшении числа бластных клеток в костном мозге, восстановлении количества эритроцитов и тромбоцитов, уменьшении гемотрансфузионной зависимости.

При оценке полученных результатов по стандартным критериям наибольшее число больных было в группе костномозговой ремиссии. Это можно отнести к позитивному результату с возможным развитием противоопухолевого эффекта в последующем. Следует отметить, что при мониторинге цитогенетических нарушений до и после 4 курсов лечения Дакогеном у 1 больного, наряду с уменьшением числа бластных клеток в костном мозге, выявлено уменьшение опухолевого клона (моносомия X) с 60 до 28%.

Установлено также, что Дакоген обладает кумулятивным клиническим действием, о чем свидетельствует анализ результатов после 1-го и 4-го курсов лечения. Появление клинического эффекта отмечается после проведения 3—4-го, а не 1—2-го курсов терапии. При этом нарастания токсического эффекта в процессе проведения курсов не зафиксировано. Тромбоцитопения и лейкопения носили транзиторный характер и не являлись основанием для удлинения межкурсовых интервалов и уменьшения дозы Дакогена.

Л и т е р а т у р а

- Bennett J.M., Catovsky D., Danjel M.T. et al. Proposals for the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:188—99.
- Wardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health (WHO) classification of the myeloid neoplasma. *Blood* 2002;100:2292—302.
- Daskalakis M., Nguyen T.T., Guldberg P. et al. Demethylation of a hypermethylated P15/INK4B gene in patients with myelodysplastic syndrome by 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) treatment. *Blood* 2002;100(8):2957—64.
- De Vos D., van Overveld W. Decitabine: a historical review of the development of an epigenetic drug. *Ann Hematol* 2005;84:3—8.
- Kantarjian H.M., Issa J.-P., Rosenfeld C.S. et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2006;106:1794—80.
- Kantarjian H.M., O'Brein 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.
- Kantarjian H.M., O'Brein S., Huang X. et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2007;109:1133—7.

Дакоген (децитабин, аналог природного нуклеозида 2'-деоксицитидина) является специфичным и мощным ингибитором ДНК-метилтрансферазы, фермента, участвующего в развитии МДС.

Децитабин предназначен для лечения ранее леченных и не леченных больных первичным и вторичным МДС, включая все типы МДС по франко-американо-британской классификации (ФАБ) и ВОЗ.

ДАКОГЕН

децитабин

- ✓ **Увеличивает время до ОМЛ или смерти по сравнению с поддерживающей терапией¹**
- ✓ **Снижает потребность в гемотрансфузиях¹**
- ✓ **Снижает летальность по сравнению с интенсивной химиотерапией²**

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.



ЯНССЕН-СИЛАГ
Подразделение ООО «Джонсон & Джонсон»

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению

Дакоген. Инструкция по медицинскому применению препарата. рег. уд. ЛС-002442 от 29/12/2006

¹ Kantarjian H, O'Brien S. et al. Cancer, 2007; 109:11233-37

² Kantarjian H, Issa JPJ et al. Cancer, 2006; 106:1794-80