

УДК 616-036.22:616.3-006-058

Г.А. ДУДИНА

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОМЕТИЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ДЕЦИТАБИНОМ ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Несмотря на обнаружение многочисленных патогенетических маркеров, обуславливающих риск прогрессирования заболевания в острый лейкоз, доказанная эффективность гипометилирующей терапии, проблема усовершенствования схем лечения, оценка сравнительной эффективности различных режимов введения препарата представляются нам крайне актуальными.

Цель исследования. Целью исследования явилось изучение клинической эффективности гипометилирующей терапии децитабином в более широком спектре клинических проявлений МДС. Оценивая эффективность лечения, изучали возможность восстановления нарушений функции костного мозга, восстановление соматической декомпенсации, наличие осложнений течения заболевания при применении трехдневной схемы лечения децитабином. Рассматривая децитабин как препарат выбора для лечения преимущественно больных пожилого возраста или лиц, которым не показано или нежелательно стандартное цитостатическое лечение, следует отдать ему предпочтение как препарату первой линии. В то же время, согласно полученным данным, решение о назначении децитабина больным с множественными хромосомными aberrациями должно быть взвешенным и приниматься после всестороннего анализа дополнительных клинико-гематологических показателей, а именно: числа бластных клеток в костном мозге, варианта IPSS-прогноза, сопутствующих заболеваний, соматического статуса пациента.

Материал и методы. В ходе исследования под наблюдением находилось 32 больных с миелодиспластическим синдромом. Вариант миелодиспластического синдрома уточнялся по ВОЗ-классификации МДС и базировался на следующих показателях: увеличении количества бластных клеток в костном мозге, цитопенического синдрома, представленного в 1, или 2, или 3-х ростках кроветворения, изменений кариотипа. Риск прогрессирования в острый лейкоз высчитывали по шкале IPSS. Цитогенетическое исследование костного мозга проведено 24 больным. После проведенного обследования больные получали лечение децитабином. Всего проведено от 1 до 4 циклов введения препарата. 3–4 цикла проведено 20 больным и 12 пациентам – 1 или 2 цикла.

Результаты и обсуждение. Результаты показали, что после 4-х курсов лечения децитабином, который вводили по 15 мг/м² в течение 3 суток 3 раза в день внутривенно согласно стандартным критериям Cheson B.D. et al., получен выраженный клинико-гематологический эффект: полный ответ – 3 человека, частичный ответ – 2 пациентов, стабилизация состояния получена у 6 больных, костномозговая ремиссия – у 6 больных, прогрессия заболевания – у 3 пациентов. Средняя длительность ответа после отмены терапии составляла в среднем 3,5 месяца. Миелотоксичности препарата, которая бы повлияла на межкурсовый интервал или стала причиной уменьшения дозы препарата, в процессе лечения не выявлено.

Выводы. Проведенное исследование показало, что децитабин оказывает положительный клинико-гематологический эффект при лечении больных МДС. Гематологический эффект заключается в уменьшении количества бластных клеток в костном мозге, восстановлении количества эритроцитов и тромбоцитов, уменьшении гемотрансфузионной зависимости.

Ключевые слова: децитабин, миелодиспластический синдром, гиперметилирование ДНК.

Миелодиспластические синдромы (МДС) – это гетерогенная группа гематологической патологии, возникающей на уровне стволовой гемопоэтической клетки и манифестирующей цитопениями в периферической крови. Морфологически МДС характеризуется признаками дисплазии одной или нескольких миелоидных клеточных линий в костном мозге [1, 2]. 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. Открытие этих механизмов послужило основанием для разработки и внедрения в клиническую практику ингибитора гиперметилирования ДНК децитабина (дакогена) [7, 8]. В результате действия этого препарата происходит реактивация генов онкосупрессоров, и восстанавливаются нормальные механизмы клеточной функции [3, 4]. Имеющиеся результаты многих клинических исследований показывают достаточно высокую его эффективность при различных

Контакты: Дудина Галина Анатольевна, врач-гематолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва. Тел.: +7-916-650-85-77, e-mail: dudina_gal@mail.ru

Contacts: Galina Anatolievna Dudina, haematologist Moscow clinical research and practical Centre Public Health Facility of Moscow City Health Department, Moscow c. Ph.: +7-916-650-85-77, e-mail: dudina_gal@mail.ru

вариантах МДС. Для лечения больных МДС были зарегистрированы две схемы внутривенного введения децитабина в курсовой дозе 135 и 100 мг/м², при этом назначении не всегда оценивался вариант, прогноз, характер предшествующего лечения [13, 14]. В 2009 г. и затем в 2012 году Грицаев С.В. и соавт. одними

из первых в России опубликовали собственные данные применения гипометилирующей терапии децитабином у пациентов с МДС и ХММЛ [5, 6]. Согласно результатам проведенных исследований к факторам повышения частоты общего ответа на терапию децитабином относятся тщательный клинико-лабораторный мониторинг, адекватная сопроводительная терапия, соблюдение условий выбранной схемы с коррекцией дозы и интервалов по показателям крови и костного мозга, разумное упорство врача в достижении намеченной цели (проведение не менее 4–6 курсов до оценки ответа). Во многих статьях был проведен анализ эффективности, в основном 5-дневной схемы, лечения децитабином [14, 15]. Доказанная эффективность гипометилирующей терапии при миелодиспластическом синдроме неоднократно публиковалась в различных источниках зарубежной печати [9, 10, 11, 12]. К сожалению, опубликованных данных опыта применения децитабина для лечения МДС в условиях практического российского здравоохранения недостаточно.

Таким образом, несмотря на обнаружение многочисленных патогенетических маркеров, обуславливающих риск прогрессирования заболевания в острый лейкоз [15], доказанная эффективность гипометилирующей терапии, проблема усовершенствования схем лечения, оценка сравнительной эффективности различных режимов введения препарата представляются нам крайне актуальными.

Цель нашей работы – изучение клинической эффективности гипометилирующей терапии децитабином в более широком спектре клинических проявлений МДС. Оценивая эффективность лечения, изучали возможность восстановления нарушений функции костного мозга, восстановление соматической декомпенсации, наличие осложнений течения заболевания при применении трехдневной схемы лечения децитабином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 32 больных с миелодиспластическим синдромом (14 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 48 до 78 лет. Средний возраст составил 64 года. Диагноз миелодиспластического синдрома основывался на наличии анемического синдрома, часто в сочетании с лейкопенией, реже тромбоцитопенией. Среди эритроцитов определялись как микро-, так и макроциты, пойкилоцитоз.

Таблица 1 – Результаты цитогенетических исследований 6 пациентов с МДС

Исследовано	Нормальный кариотип	Моносомия 8	Делеция 5q	Комбинир. изменения кариотипа	Клон
24/32	14	2	3	5	35-90%

Таблица 2 – Клиническая характеристика (кумулятивный эффект) у 20 больных, получивших 3-4 курса терапии децитабином

Этапы лечения	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, 10 ⁹ /мм ³	Тромбоциты, 10 ⁹ /мм ³	Среднее кол-во трансфузий эритроцитарной массы (доз)	% бластных клеток в костном мозге
До лечения	72,8±6,3	5,4х1,2	76,6±9,1	4	12,9±2,3
После лечения	96,7±5,2	4,0х0,9	136,6±3,5	2	3,9±0,8
	p=0,05		p<0,01		p<0,01

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 отмечалась редукция (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- двухъядерных форм. Вариант миелодиспластического синдрома уточнялся по ВОЗ-классификации МДС и базировался на следующих показателях: увеличении количества бластных клеток в костном мозге, цитопенического синдрома, представленного в 1, или 2, или 3-х ростках кроветворения, изменений кариотипа. Риск прогрессирования в острый лейкоз высчитывали по шкале IPSS. Пациенты низкого риска прогрессирования в ОЛ не включались в исследование. Промежуточный 1 риск прогрессирования в ОЛ диагностирован у 3 пациентов. Промежуточный 2 – у 12 человек. Основную группу составили пациенты высокого риска прогрессирования – 17 больных. Предшествующая терапия цитозаром в дозе 10-15 мг/м² (от 1 до 3 курсов) проводилась 7 больным, 25 больных химиотерапевтического лечения ранее не получали.

Цитогенетическое исследование костного мозга проведено 24 больным (табл. 1).

Отсутствие изменений кариотипа выявлено у 14 пациентов. У 10 установлены следующие изменения кариотипа: у 2-х пациентов – анеусомия (моносомия 8), у 3 – делеция 5q, у 5 пациентов – множественные клональные перестройки кариотипа. Клональные изменения кариотипа наблюдались в 35-90% проанализированных клеток.

После проведенного обследования больные получали лечение децитабином в дозе 15 мг/м² в/в каждые 8 часов путем непрерывной трехчасовой инфузии в течение 3 дней. Лечение повторяли каждые 6 недель. Суммарная доза препарата за 1 цикл терапии составляла 135 мг/м². Всего проведено от 1 до 4 циклов введения препарата. 3 – 4 цикла проведены 20 больным и 12 пациентам – 1 или 2 цикла.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе клинического эффекта децитабина (табл.

Таблица 3 – Гематологические показатели у больных, получивших 1-2 курса лечения Децитабином

Этапы лечения	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $10^9/\text{мм}^3$	Лейкоциты, $10^9/\text{мм}^3$	Среднее количество трансфузий эр. массы (дозы)
До проведения 1 курса	$74 \pm 6,1$	122 ± 28	$3,7 \pm 0,4$	3
После лечения 1-2 курсов	$108 \pm 6,3$	118 ± 13	$3,2 \pm 0,3$	3

2) после проведения 3-4 курсов установлено повышение среднего содержания гемоглобина в данной группе больных с $72,8 \pm 6,3$ г/л до начала лечения до $96,7 \pm 5,2$ г/л ($p=0,05$); количество тромбоцитов в гемограмме увеличилось с $71,6 \pm 9,1 \times 10^9$ до $136,6 \pm 3,5 \times 10^9$ ($p<0,01$).

Отмечено также значительное снижение бластных клеток в костном мозге с первоначальных $12,9 \pm 2,3\%$ до $3,9 \pm 0,8\%$ ($p<0,01$). Количество 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 (рис. 1).

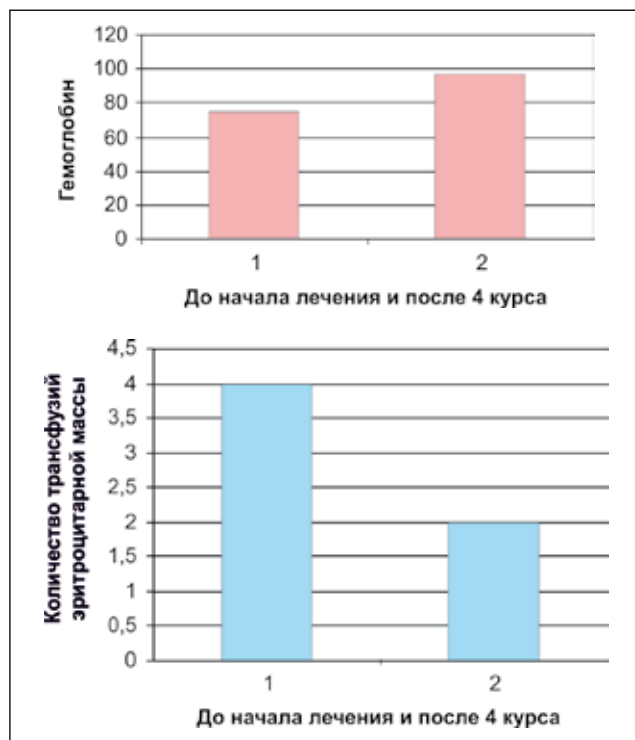


Рисунок 1 – Динамика изменения концентрации Нб и количества переливаний эр. массы до лечения и после 4 курсов терапии Децитабином

Оценивая результаты проведения 1-2 курсов терапии децитабином (таблица 3), можно отметить, что количество тромбоцитов и лейкоцитов практически не изменялось: до начала лечения составляло $122 \pm 28 \times 10^9$ после – $118 \pm 13 \times 10^9$ и $3,7 \times 10^9 \pm 0,7$ – $3,2 \pm 0,3 \times 10^9$ соответственно.

Отсутствие изменения

Таблица 4 – Наиболее частые побочные эффекты при применении децитабина

Побочные эффекты	после 1-2 курсов (N=32)	после 3-4 курсов (N=20)
Инфекции верхних отделов дыхательных путей	12 (37,5%)	2 (10%)
Грибковые инфекции	6 (19%)	0
Абсцессы мягких тканей	2 (6,2%)	0
Герпес	4 (12,5%)	1 (5%)

этих показателей свидетельствует о недостаточной дозе децитабина после проведения 1-2 курсов лечения для оказания клинического эффекта. Повышение гемоглобина за 1-2 курса терапии децитабина с $74 \pm 6,1$ г/л до $108 \pm 6,3$ г/л обусловлено переливаниями эритроцитарной массы. Уменьшения количества доз эритроцитарной массы переливаемых больным на первых двух этапах лечения, отмечено не было.

Оценивая негематологические нежелательные явления, нужно отметить, что самыми частыми побочными эффектами при проведении 1-2-го циклов лечения были инфекции верхних дыхательных путей – у 12 человек и кандидозные поражения слизистых оболочек – у 6 пациентов (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 слизистых оболочек проявился у 4 пациентов. Проводились курсы терапии ацикловиром в таблетированной форме, затем ещё 2 профилактических курса. У 2-х больных проведение 1 цикла децитабина привело к развитию выраженной цитопении, что осложнилось некротическим поражением геморроидальных узлов в 1 случае и флегмоной нижней конечности во втором. Проведено хирургическое иссечение некротических тканей с одновременным назначением антибактериальной терапии. При проведении 3-го и 4-го курсов лечения серьезных побочных эффектов и осложнений отмечено не было. За время лечения не получено побочных эффектов, потребовавших удлинения межкурсовых интервалов или редукции дозы препарата.

При оценке ответа на лечение у 20 больных МДС, по-

Таблица 5 – Ответ на лечение у 20 больных МДС, получивших 3-4 курса лечения децитабином по критериям Cheson B.D. et al.

Число больных	Характеристика ответа					Длительность ответа
	полный	частичный	стабилизация	костно-мозг. ремис.	прогрессия заболевания	
20	3	2	6	6	3	3,5 месяца

лучивших 3-4 цикла лечения децитабином, по критериям Cheson B.D. et al. (табл. 5) получены следующие результаты: полный ответ (в костном мозге $\leq 5\%$ миелобластов, нормальное созревание всех клеточных линий, дисплазия может персистировать, в периферической крови: гемоглобин ≥ 110 г/л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$, нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$) достигнуты у 3 человек. Частичный ответ (все критерии полного ответа, но количество бластных клеток в костном мозге ≥ 5) зарегистрирован у 2 больных. Стабилизация состояния (невозможность достичь даже частичной ремиссии, но без признаков прогрессирования в течение > 8 недель) получена у 6 пациентов. Костномозговая ремиссия (костный мозг менее 5% бластных клеток, при наличии улучшения показателей периферической крови) отмечена у 6 больных. Прогрессия заболевания – у 3-х пациентов. Средняя длительность ответа без лечения составляла 3,5 месяца.

Дальнейшая тактика лечения после проведения 3-4 курсов лечения гипометилирующими препаратами определялась вариантом гематологического ответа. При отсутствии признаков прогрессирования заболевания продолжалось лечение гипометилирующими препаратами с целью сохранения гематологического улучшения. Причинами отмены лечения являлись потеря гематологического ответа и отсутствие препарата.

ВЫВОДЫ

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

При оценке полученных результатов по стандартным критериям наибольшее количество больных отмечено в группе костно-мозговой ремиссии. Это можно отнести к позитивному результату с возможным развитием противоопухолевого эффекта в последующем. Проведенное исследование показало, что децитабин обладает кумулятивным клиническим эффектом, о чем также свидетельствует анализ результатов после первого и четвертого курсов лечения. Появление клинического эффекта отмечается после проведения 3-4, а не 1-2 курсов терапии. При этом нарастания токсического эффекта в процессе проведения курсов отмечено не было. Тромбоцитопения и лейкопения носили транзиторный характер и не являлись основанием для удлинения межкурсовых интервалов и уменьшения дозы децитабина.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Dick de Vos, Wendy van Overveld. Decitabine: a historical review of the development of an epigenetic drug // Ann Hematol. – 2005. – Vol. 84. – P. 3-8
- 2 Kantarjian H.M., Issa J.P., Craig S. Rosenfeld. et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – P. 1794-1880
- 3 Hagop M. Kantarjian, Susan O'Brein, Jianqin Shan. et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome // Cancer. – 2007. – Vol. 109. – P. 265-273
- 4 Kantarjian H.M., Susan O'Brein, Xuelin H. et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome // Cancer. – 2007. – Vol. 109. – P. 1133-1137
- 5 Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М., Шихбабаева Д.И. и др. Опыт применения дакогена для лечения больных миелодиспластическим синдромом и хроническим миеломоноцитаным лейкозом // Онкогематология. – 2009. – Vol. 2. – P. 28-34
- 6 Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И., Аксенова В.Ю., Петрова Е.В. и др. Децитабин: уроки, извлеченные из опыта лечения больных с миелоидными опухолями // Клиническая онкогематология. – 2012. – Т. 5. – №3. – С. 225-231
- 7 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. – Vol. 106. – P. 1794-1803
- 8 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. – Vol. 109. – P. 52-57
- 9 Bryan J., Kantarjian H., Garcia-Manero G., Jabbour E. Pharmacokinetic evaluation of decitabine for the treatment of leukemia // Exp. Opin Drug Metab Toxicol. – 2011. – Vol. 7. – P. 661-672
- 10 Danilov A.V., Relias V., Feeney D.M., Miller K.B. Decitabine is an effective treatment of idiopathic myelofibrosis // Br. J. Haemat. – 2009. – Vol. 145. – P. 131-146
- 11 Saba H.I. Decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes // Ther Clin. Risk Manag. – 2007. – Vol. 3. – P. 807-817
- 12 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. – Vol. 109. – P. 265-273
- 13 Troy J.D., Atallah E., Geyer J.T., Saber W. Myelodysplastic syndromes in the United States: an update for clinicians // Ann Med. – 2014. – Vol. 46(5). – P. 283-289
- 14 Steensma D.P., Baer M.R., Slack J.L., Buckstein R., Godley L.A., Guillermo G.M. Multicenter Study of Decitabine Administered Daily for 5 Days Every 4 Weeks to Adults With Myelodysplastic Syndromes: The Alternative Dosing for Outpatient Treatment (ADOPT) // Trial Journal of Clinical Oncology. – 2009. – No. 3. – P. 3842-3848
- 15 Naseema G., Mrinal M.P., Ayalew T. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat // American Journal of Hematology. – 2016. – Vol 91. – No1

REFERENCES

- 1 Dick de Vos, Wendy van Overveld. Decitabine: a historical review of the development of an epigenetic drug // *Ann Hematol.* – 2005. – Vol. 84. – P. 3-8
- 2 Kantarjian H.M., Issa J.P., Craig S. Rosenfeld. et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2006;106:1794-80
- 3 Hagop M. Kantarjian, Susan O'Brein, Jianqin Shan. 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
- 4 Kantarjian HM, Susan O'Brein, Xuelin H. et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2007;109:1133-7
- 5 Gritsayev SV, Abdulkadyrov KM, Shihbabaeva DI. et al. Experience with dakogena for the treatment of patients with myelodysplastic syndrome, and chronic myelomonocytic leukemia. *Onkogematologiya = Hematology.* 2009;2:28-34 (In Russ.)
- 6 Gritsayev SV, Martinkevich IS, Kostroma II, Aksyonova VY, Petrova EV. et al. Decitabine: lessons learned from the treatment of patients with lymphoid tumors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology.* 2012;5(3):225-31 (In Russ.)
- 7 Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS. et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. Results of a phase III randomized study. *Cancer.* 2006;106:1794-803
- 8 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
- 9 Bryan J, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Jabbour E. Pharmacokinetic evaluation of decitabine for the treatment of leukemia. *Exp. Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:661-72
- 10 Danilov AV, Relias V, Feeney DM, Miller KB. Decitabine is an effective treatment of idiopathic myelofibrosis. *Br. J. Haemat.* 2009;145:131-46
- 11 Saba HI. Decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Ther Clin. Risk Manag.* 2007;3:807-17
- 12 Kantarjian HM, 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
- 13 Troy JD, Atallah E, Geyer JT, Saber W. Myelodysplastic syndromes in the United States: an update for clinicians. *Ann Med.* 2014;46(5):283-9
- 14 Steensma DP, Baer MR, Slack JL, Buckstein R, Godley LA, Guillermo GM. Multicenter Study of Decitabine Administered Daily for 5 Days Every 4 Weeks to Adults With Myelodysplastic Syndromes: The Alternative Dosing for Outpatient Treatment (ADOPT). *Trial Journal of Clinical Oncology.* 2009;3:3842-8
- 15 Naseema G, Mrinal MP, Ayalew T. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *American Journal of Hematology.* 2016;91(1)

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Г.А. ДУДИНА

Мемлекеттік бюджеттік денсаулық сақтау мекемесі
Мәскеу қаласы денсаулық сақтау Департаментінің
Мәскеу клиникалық ғылыми-тәжірибелік орталығы,
Мәскеу қ.

МИЕЛОДИСПЛАСТИКАЛЫҚ СИНДРОМ КЕЗІНДЕ ДЕЦИТАБИНМЕН ЖҮРГІЗІЛГЕН ГИПОМЕТИЛДЕНДІРГІШ ТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН ТАЛДАУ

Көптеген патогенездік маркерлердің табылуына қарамастан, асқынған лейкозда сырқаттанудың асқину қаупіне себепші болатын, гипометилдендіргіш терапияның дәлелденген тиімділігі емдеудің сызбасын жетілдіру проблемасы, дәрі-дәрмекті енгізудің түрлі тәртібінің тиімділігін салыстыруды бағалау бізге ең маңызды болып табылады.

Зерттеу мақсаты. МДС клиникалық пайда болуының едәуір ауқымды шоғырындағы децитабинді гипометилдеуші терапияның клиникалық тиімділігін танып білу зерттеудің мақсаты болып табылады. Есептеудің тиімділігін бағалай отырып, сүйек миының қызметінің бұзылуын қалпына келтіру мүмкіндігін, соматикалық декомпенсацияны қалпына келтіруді, децитабинді емдеудің үш күндік сызбасын қолдану барысында сырқаттың асқинуға ауытқуын зерттедік. Децитабинді жасы келген сырқаттарды емдеу үшін немесе жасы көрсетілмеген тұлға үшін не болмаса ұнамсыз стандартты цитостикалық емдеуге таңдалған дәрі-дәрмек ретінде қарастыра отырып, оған бірінші желідегі дәрі-дәрмек іспеттес артық көру қажет. Сонымен бірге, алынған мәліметтерге сәйкес децитабинді көптеген хромосомалық абберрациялары бар сырқаттарға тағайындау туралы шешім толыққанды ойластырылған болуы қажет және де қосымша клиника-гематологиялық көрсеткіштердің жан-жақты талдауларынан кейін қабылдану қажет, оның ішінде: сүйек миындағы бластық жасушалардың саны, IPSS-болжамының нұсқаулары, қосалқы сырқаттар, пациенттің соматикалық деңгейі.

Материал және әдістері. Зерттеу барысында қадағалауда миелодиспластикалық синдромды 32 сырқат болды. Миелодиспластикалық синдромның нұсқасы МДС ВОЗ-сыныптамасы бойынша нақтыланып, келесі көрсеткіштерде бағаланды: сүйек миында, 1, немесе 2, не болмаса 3-ші қан түзілімі өсінділерінде берілген цитопеникалық синдромда, бластық жасушалар санының артуы. Асқынған лейкозда шырқалу қаупі IPSS шкаласы бойынша есептелді. Сүйек миының цитогенетикалық зерттеуі 24 сырқатқа жүргізілді. Жүргізілген тексеруден кейін сырқаттар децитабинмен емдеуге қол жеткізді. Барлығы дәрі-дәрмекті салудың 1 ден 4 дейінгі циклі жүргізілді. 3-4 циклі 20 сырқатқа және 12 пациентке – 1 немесе 2 цикл жүргізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Нәтижелер көрсеткендей, яғни 4 курсынан кейін 3 тәулік ішінде күніне 3 рет қантамырға 15 мг/м2 салған децитабинмен емделу Cheson B.D. et al, стандартты критерийлеріне сәйкес, көрсетілгендей клиника-гематологиялық әсер алынған: толық жауабы – 3 адам, жартылай жауап – 2 пациент, 6 сырқатта жағдайының тұрақтануы алынды, сүйек миылық ремиссия – 6 сырқатта, сырқаттану прогрессиясы – 3 пациентте. Терапияны тоқтатқаннан кейінгі алынған жауаптың орташа ұзақтығы орташа 3,5 айды құрады. Дәрі-дәрмектің миелотоксикалігі курс аралық интервалға әсер етеді немесе дәрі-дәрмектің мөлшерін азайту себебі емдеу процессінде анықталған жоқ.

Қорытынды. Жүргізілген зерттеулер көрсеткендей, децитабин МДС сырқатындағыларды емдеу барысында оң клиника-гематологиялық әсер береді. Гематологиялық әсер сүйек миындағы бластық жасушаның санын азайтуда, эритроциттер мен тромбоциттердің санын қалпына келтіруде, гемотрансфузиялық тәуелділікті азайтуда көрінеді.

Негізгі сөздер: децитабин, миелодиспластикалық синдром, ДНК гиперметил.

SUMMARY

G.A. DUDINA

*Moscow clinical research and practical Centre Public
Health Facility of Moscow City Health Department, Moscow c.*

ANALYSIS OF EFFECTIVENESS OF DECITABINE HYPOMETHYLATING THERAPY FOR MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Demonstrated efficiency of hypomethylating therapy, problem of treatment regimen improvement, evaluation of different dosing regimens comparative efficacy is highly actual for us, despite many pathogenic markers that stipulate the risk of disease progression to the acute leucosis are discovered.

Trial purpose. The purpose of the trial is to study clinical efficiency of decitabine hypomethylating therapy in more comprehensive variety of myelodysplastic syndrome clinical signs. The possibility of bone marrow dysfunction rehabilitation, somatic decompensation rehabilitation and disease state complications during three-day decitabine treatment were studied by treatment efficiency evaluation. While considering decitabine as drug of choice in case of treatment primarily elderly patients or patients without indications to standard cytostatic treatment or if one is undesirable, it has to be preferred as first line drug. At the same time, according to the received data, decision about decitabine administration in patients with multiple chromosome aberration has to be deliberate and made after comprehensive analysis of additional clinical hematological scores: the number of blast cells in bone marrow, IPSS prognosis options, concomitant diseases and patient's physical status.

Material and methods. 32 patients with myelodysplastic syndrome were under the supervision during the trial. Myelodysplastic syndrome classification has been specified by WHO classification and was based on the following indicants: Increased number of blast cells in bone marrow, cytopenic syndrome in 1, 2 or 3 hematopoietic lineages and changes of karyotype. Risk of advance to acute leucosis was calculated according to IPSS score. Bone marrow cytogenetic assay was held in 24 patients. After the assay, patients were treated with decitabine. Decitabine was administrated during 1-4 cycles. 3-4 cycles in 20 patients, 12 patients had 1 or 2 cycles of decitabine.

Results and discussions. The results showed that after 4 decitabine cycles (15 mg/m², 3 times a day during 3 days, intravenously) apparent clinical hematological effect is achieved, according to the Cheson B.D. et al standard criteria: full response in 3 patients, partial response in 2 patients, stabilization in 8 patients, intramedullary remission in 6 patients, disease progression in 3 patients. Average length of response after therapy cessation is 3.5 month. Drug myelotoxicity that might effect on the interval between treatment courses or might become a reason for dosage decrease was not revealed during the treatment.

Conclusion. Trial has shown that decitabine has positive clinical hematological effect in patients with myelodysplastic syndrome. Clinical hematological effect involves decrease of the number of blast cells in bone marrow, erythrocyte and platelet number restoration and decrease of transfusion dependence.

Key words: decitabine, myelodysplastic syndrome, DNA hypomethylation.

Для ссылки: Дудина Г.А. Анализ эффективности гипометилирующей терапии децитабином при миелодиспластическом синдроме // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 8 (170). – P. 26-31

Статья поступила в редакцию 02.08.2016 г.

Статья принята в печать 18.08.2016 г.