

Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia

Hagop Kantarjian, Yasuhiro Oki, Guillermo Garcia-Manero et al., *Blood* 109, 2007, 52-57

Úvod:

Epigenetická léčba hypometylujícími látkami se stala standardem v léčbě myelodysplastického syndromu (MDS). Procento léčebných odpovědí však bývá nízké a dosud nebyla publikována studie zabývající se optimalizací dávkování. Autoři této klinické studie zjišťovali klinické a farmakodynamické výsledky léčby decitabinem při použití tří různých dávkovacích schémat u pacientů s MDS a chronickou myelomonotýrní leukémií (CMMoL).

Metodika:

Do studie bylo zařazeno celkem 95 pacientů: 77 s pokročilým MDS (intermediární nebo vysoké riziko dle IPSS) a 18 pacientů s CMMoL.

Všichni pacienti byli léčeni celkovou dávkou decitabinu 100 mg/m² s randomizací do tří skupin:

1. decitabin 20 mg/m² i.v. infuzí 1x denně po dobu 5 dní
2. decitabin 20 mg/m² s.c. rozděleně 2x denně po dobu 5 dní
3. decitabin 10 mg/m² i.v. infuzí 1x denně po dobu 10 dní

Léčebné cykly se opakovaly po 4 týdnech bez ohledu na cytopenii, pokud se neobjevily život ohrožující komplikace z myelosuprese a byly stále přítomny známky nemoci. Dávka byla redukována pouze v případě závažných komplikací. Léčebná odpověď byla hodnocena nejdříve po 3 podaných cyklech za použití modifikovaných kritérií dle IWG.

Na začátku, v průběhu a po skončení každého cyklu byly odebírány vzorky periferní krve ke stanovení metylace DNA a exprese proteinu p15.

Výsledky:

Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 69 z 95 (73 %) pacientů, jak ukazuje tabulka:

odpověď	počet pacientů (%)
CR	32 (34 %)
PR	1 (1 %)
dřeňová CR	10 (11 %)
dřeňová CR + HI	13 (14 %)
hematologické zlepšení (HI)	13 (14 %)
kompletní cytogenetická odpověď	17/51 (33 %)
parciální cytogenetická odpověď	12/51 (24 %)
progrese do AML	16 (17 %)
úmrtí	31 (33 %)
medián celkového přežití	19 měsíců

Medián počtu podaných cyklů byl 6, k dosažení CR medián 3, k dosažení PR pak medián 5 cyklů.

Pacienti s CMMoL měli výsledky obdobné: léčebná odpověď 67 %, CR 50 %, 18měsíční přežití 57 %.

Srovnání výsledků jednotlivých dávkovacích režimů ukazuje další tabulka:

režim	5 dní i.v.	5 dní s.c.	10 dní i.v.
počet pacientů	64	14	17
CR	25 (39 %)	3 (21 %)	4 (24 %)
počet cyklů (medián)	1-18 (5+)	1-17 (8)	1-15 (9)
délka léčby (medián)	1,0-20,4+ měsíce (5,4+)	0,5-22,9+ měsíce (9,7)	1,9-17,7+ měsíce (10,8)
follow-up – medián	6,5 měsíce	15 měsíců	15 měsíců
pacienti stále na léčbě	39 (61 %)	3 (21 %)	6 (35 %)
počet hospitalizací	50 (12 %)	14 (14 %)	23 (23 %)

Z nežádoucích účinků byly nejčastěji pozorovány: febrilie, infekční komplikace, krvácení, nevolnost, hepatopatie a bolesti kostí; hospitalizace byla nutná u 63 (66 %) pacientů.

Po vyhodnocení vzorků periferní krve v jednotlivých fázích léčby byla zjištěna nejvýraznější hypometylace DNA ve větvi s nejvyšším počtem CR, avšak bez korelace s léčebnou odpovědí. Indukce exprese proteinu p15 byla v této větvi rovněž vyšší a korelovala s léčebnou odpovědí.

Závěr:

Optimálním dávkováním decitabinu v léčbě myelodysplastického syndromu a chronické myelomonocytární leukemie se ukázalo být 20 mg/m² intravenózní infuzí 1x denně po dobu 5 dní. Klíčovými prvky tohoto režimu jsou: podávání decitabinu v intervalu 4 týdnů bez ohledu na cytopenii, hodnocení odpovědi nejdříve až po 3 podaných cyklech a redukce celkové dávky decitabinu ze 135 na 100 mg/m² se snížením výskytu komplikací plynoucích z myelosuprese. Bylo dosaženo nejvyššího počtu CR (39 %) s dobrou tolerancí, nízkým počtem komplikací a průkazem zvýšené epigenetické účinnosti.

Zpracoval: MUDr. František Folber, Interní hematologická klinika FN Brno