

Decitabine Improves Patient Outcomes in Myelodysplastic Syndromes Results of a Phase III Randomised Study

Hagop Kantarjian, Jean-Pierre J. Issa, Craig S. Rosenfeld et al., *Cancer* 106, 2006, 1794-1803

Úvod:

Aberantní metylace DNA je častou změnou u pacientů s myelodysplastickým syndromem a je potenciálním léčebným cílem. Decitabin způsobuje depleci metylcytosinu a hypometylací cílových genových promotorů. Autoři této randomizované studie sledovali jeho možnosti v léčbě MDS.

Metodika:

170 pacientů s myelodysplastickým syndromem bylo randomizováno k léčbě nejlepší dostupnou podpůrnou léčbou buď samostatně, nebo v kombinaci s decitabinem v dávce 15 mg/m² 3hodinovou i.v. infuzí každých 8 hodin po dobu 3 dnů v intervalu 6 týdnů. Léčebná odpověď byla hodnocena pomocí kritérií IWG s požadavkem na minimální délku trvání odpovědi 8 týdnů.

Výsledky:

Zásadní výsledky studie jsou shrnuty v následující tabulce:

	decitabin (n=89)	podpůrná léčba (n=81)	
celková odpověď (CR+PR)	15 (17 %)	0	p < 0,001
CR	8 (9 %)	0	
PR	7 (8 %)	0	
nástup odpovědi	2,0-9,7 měsíce (medián 3,3)		
trvání odpovědi	4,1-13,9 měsíce (medián 10,3)		
hematologické zlepšení (HI)	12 (13 %)	6 (7 %)	
zlepšení (CR+PR+HI)	27 (30 %)	6 (7 %)	p < 0,001
potřeba transfuzí	snížena	beze změny	
cytogenetická CR	9/26 (35 %)	2/21 (10 %)	
zlepšení kvality života	po 2-4 cyklech	ne	p < 0,05
nežádoucí účinky (SAE)	69 %	56 %	
čas do AML/úmrťi	medián 12,1 měsíce	medián 7,8 měsíce	p = 0,16
přežití	medián 14,0 měsíce	medián 14,9 měsíce	p = 0,636

Na léčebnou odpověď neměly vliv: riziko dle IPSS, typ MDS, cytogenetika, předlěčenost ani MDS jako sekundarita.

Z nežádoucích účinků byla nejčastěji pozorována neutropenie, trombocytopenie, anémie, febrilní neutropenie, leukopenie, z nehematologických pak pneumonie, horečka a hyperbilirubinemie; vše bez statisticky významných rozdílů mezi oběma rameny.

Na dobu do progresu do akutní leukemie nebo do úmrťi měly u pacientů léčených decitabinem statisticky hraničně významný (prognosticky příznivý) vliv: nulová předlěčenost (p = 0,08), intermediární-2 (p = 0,03) nebo vysoké (p = 0,01) riziko dle IPSS a nově diagnostikovaný MDS (p = 0,04).

Charakteristika pacientů, u kterých byla zjištěna léčebná odpověď na decitabin:

- ve 100 % dosaženo cytogenetické odpovědi (7x kompletní, 1x parciální)
- ve 100 % dosaženo nezávislosti na transfuzích erytrocytů i trombocytů
- delší doba do progresu do AML nebo do úmrťi (17,5 měsíce; p = 0,01)
- delší celkové přežití (23,5 měsíce; p = 0,007)

Závěr:

V léčbě pacientů s myelodysplastickým syndromem byla prokázána lepší účinnost decitabinu ve srovnání s podáváním pouze podpůrné léčby. Decitabin prodlužuje čas do progresu do akutní leukemie nebo do úmrtí, snižuje potřebu transfuzí, zlepšuje léčebnou odpověď a její trvání a zvyšuje kvalitu života.

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