

Un cas de syndrome myélodysplasique traité avec de la décitabine

Christine Hamel, Gabriel Gazzé

Résumé

Objectif : Présentation d'un cas de syndrome myélodysplasique traité à l'aide de la décitabine.

Résumé du cas : Il s'agit d'une femme de 80 ans, dont l'état se détériore rapidement après un diagnostic de syndrome myélodysplasique. En quelques mois, l'anémie causée par la myélodysplasie devient très inconfortable, réfractaire à l'érythropoïétine et nécessite des transfusions. L'équipe traitante étudie alors plusieurs options, puis choisit le traitement à la décitabine. La patiente reçoit deux cycles de décitabine à raison de 15 mg/m², toutes les huit heures pendant trois jours consécutifs, ces cycles étant espacés de six semaines. La patiente tolère très bien le traitement et ne présente aucun effet indésirable.

Discussion : Les syndromes myélodysplasiques constituent un groupe hétérogène de désordres oligoclonaux de la moelle osseuse, se traduisant par une déficience progressive de l'hématopoïèse et des cytopénies, des désordres qualitatifs des cellules sanguines et une propension à la transformation en leucémie myéloïde aiguë. Selon le pronostic des médecins, plusieurs options thérapeutiques peuvent être envisagées, telles que les soins de soutien, la greffe de moelle osseuse allogénique et la chimiothérapie. Plusieurs molécules se sont ajoutées récemment à l'arsenal thérapeutique, et la décitabine, un inhibiteur de l'ADN méthyltransférase, en fait partie.

Conclusion : La décitabine est une option thérapeutique intéressante pour les syndromes myélodysplasiques symptomatiques ou à mauvais pronostic. Cette molécule est appelée à prendre une place de plus en plus importante pour le traitement de certains patients souffrant de myélodysplasie.

Mots-clés : Syndrome myélodysplasique, décitabine, 5-azacytidine, lénalidomide

Présentation du cas

Il s'agit d'une patiente de 80 ans, qui consulte en juin 2006 pour une dyspnée progressive à l'effort. Lors de la consultation, elle présente de la diaphorèse, des palpitations, une dyspnée importante et une fatigue significative lors de l'exécution de tâches domestiques routinières. Elle ne souffre cependant pas de douleurs thoraciques ni de syncope.

Dans son dossier médical, on note seulement des antécédents d'hypertension et d'ostéoarthrite. Son état se détériore

graduellement jusqu'en octobre 2006, où une biopsie de la moelle osseuse démontre 14 % de blastes. Elle reçoit à ce moment-là sept transfusions sanguines, chacune espacée de deux semaines, et elle commence à prendre de l'érythropoïétine à raison de 40 000 UI par semaine. Les médecins diagnostiquent alors un syndrome myélodysplasique. En janvier 2007, elle est toujours dépendante des transfusions sanguines. On augmente l'érythropoïétine à 60 000 UI par semaine et on ajoute du sulfate ferreux à raison de 300 mg deux fois par jour. Comme la patiente est fortement dépendante des transfusions, réfractaire à l'érythropoïétine et que son état s'est rapidement détérioré en un an, on suspecte une transformation de sa maladie en leucémie myéloïde aiguë. Pourtant, à l'examen médical, on ne note aucune lymphadénopathie ni hépatosplénomégalie. Bien que la patiente ait subi une bronchite nécessitant une antibiothérapie, elle ne souffre pas de perte d'appétit ni de sueurs nocturnes. Une deuxième biopsie de moelle est planifiée en février 2007. On pose alors un diagnostic d'anémie réfractaire avec excès de blastes, plutôt que de leucémie myéloïde. En mars 2007, l'équipe traitante décide de faire un essai avec la décitabine. À son arrivée à l'hôpital, la patiente est neutropénique en plus d'être anémique. Par contre, ses plaquettes se situent dans l'intervalle normal (tableau I).

Lors de son hospitalisation, elle prend les médicaments suivants : de la nifédipine XL 30 mg une fois par jour, du furosémide 20 mg une fois par jour, du chlorure de potassium 20 mEq une fois par jour, du sulfate ferreux 300 mg deux fois par jour, de l'érythropoïétine 60 000 UI une fois par semaine, du lorazépam 0,5 mg au besoin, de l'acétaminophène 650 mg quatre fois par jour au besoin. La patiente ne présente aucune allergie. Son poids et sa taille à l'admission sont de 82,6 kg pour 155 cm. La surface corporelle calculée est donc de 1,82 m². Sa clairance à la créatinine calculée est de 80 ml/min.

Le premier cycle de décitabine est prévu à la fin du mois de mars 2007. Puisque son hémoglobine est abaissée à 77 g/l à son arrivée à l'unité de soins, la patiente doit

Christine Hamel, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Royal-Victoria du Centre universitaire de santé McGill

Gabriel Gazzé, B. Pharm., D.P.H., est pharmacien à l'Hôpital Royal-Victoria du Centre universitaire de santé McGill

Tableau I : Résultats des tests de laboratoire

Tests	Valeurs Normales	05/03	12/03	19/03	23/03	29/03	02/04	10/04	23/04	30/04	10/05
Hémoglobine	120-160 g/l	110	101	92	77	91	105	95	80	93	83
Plaquettes	140-440x10 ⁹ /l	378	420	430	358	227	171	105	504	625	153
Leucocytes	4-11 x 10 ⁹ /l	4,90	5,43	3,93	2,95	3,84	2,35	1,86	4,65	4,56	2,21
Neutrophiles	1,6-7,7 x 10 ⁹ /l	1,84	1,97	1,17	0,76	1,12	0,85	0,42	2,20	2,40	0,83

recevoir une transfusion, et le traitement est retardé de quelques jours. Lorsque l'hémoglobine atteint un niveau acceptable (91 g/l) et que la patiente est moins symptomatique, on prescrit une dose de décitabine de 27 mg (15 mg/m²), administrée en perfusion continue de trois heures toutes les huit heures pendant trois jours. Afin de prévenir les nausées et vomissements liés au traitement, on lui administre du métoclopramide 20 mg par voie intraveineuse avant chaque dose de décitabine. On lui prescrit également de la prochlorpérazine 10 mg par voie orale ou intraveineuse toutes les quatre à six heures au besoin. Cependant, la patiente ne l'utilisera pas. En effet, elle ne présente ni nausées, ni vomissements pendant toute la durée de son hospitalisation. Le premier cycle est bien toléré par la patiente, qui ne mentionne aucun effet indésirable.

Une transfusion est cependant nécessaire lors de la dernière journée d'administration de la décitabine en raison d'une hémoglobine abaissée à 77 g/l. La patiente retourne à la maison le jour suivant la dernière dose de décitabine.

Le deuxième cycle de décitabine est prévu six semaines plus tard, à la fin avril 2007, alors que le bilan sanguin de la patiente est adéquat (tableau I). La posologie de la décitabine est identique à celle utilisée pour le premier cycle. On administre également du métoclopramide à la patiente avant chaque dose de décitabine en prévention des nausées et vomissements. Encore une fois, elle tolère très bien le traitement. Notons qu'aucune transfusion n'est nécessaire durant la totalité de la seconde hospitalisation. On revoit la patiente à la clinique externe d'hémo-oncologie une semaine après son retour à la maison. Elle doit recevoir une nouvelle transfusion, puisque son hémoglobine est basse (83 g/l) et qu'elle souffre de dyspnée importante. Au moment d'écrire ces lignes, la patiente a accompli deux cycles de décitabine et un troisième cycle est prévu dans environ quatre semaines. Il est trop tôt pour déterminer la réponse de la patiente à la décitabine, celle-ci étant habituellement évaluée après un minimum de quatre cycles.

Analyse

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un groupe hétérogène de désordres oligoclonaux de la moelle osseuse, se traduisant par une déficience progressive de l'hématopoïèse, des cytopénies, des désordres qualitatifs des cellules sanguines et une propension à la transformation en leucémie myéloïde aiguë^{1,4}. L'incidence

des SMD varie de 2,1 à 12,6 cas par 100 000 habitants par an, mais atteint 50 cas/100 000 habitants par an chez les personnes de plus de 70 ans². L'âge médian à la présentation varie entre 60 et 70 ans, bien que des patients plus jeunes puissent en être atteints à l'occasion^{2,3,4}.

Pathophysiologie des syndromes myélodysplasiques

Les SMD proviennent de la prolifération clonale inappropriée de cellules souches hématopoïétiques incapables de produire des cellules lymphoïdes². Lors des stades précoces de la maladie, il est possible d'observer une apoptose excessive des cellules souches conduisant à une hématopoïèse inefficace². Cette mort cellulaire est cependant contrecarrée par une augmentation de la prolifération de cellules souches oligoclonales hématopoïétiques au niveau de la moelle osseuse². Il en résulte des cytopénies périphériques et une normo- ou hypercellularité de la moelle osseuse paradoxale².

L'origine du dérèglement de la prolifération des cellules souches est connue dans 20 à 30 % des cas, qui sont qualifiés de SMD secondaires, tandis que les SMD idiopathiques sont désignés comme étant primaires. Les principales causes de SMD secondaires sont l'exposition à certaines substances toxiques, comme le benzène, les pesticides et la cigarette, à des radiations ionisantes, à des infections virales, à des agents immunosuppresseurs ou à de la chimiothérapie. Les agents alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase II (épipodophyllotoxines et anthracyclines) sont les principaux agents chimiothérapeutiques pouvant induire des SMD^{2,3,4}.

Certaines anomalies cytogénétiques pourraient prédisposer au développement de SMD, dont les délétions des bras courts des chromosomes 5 et 7 et la trisomie 8. Des anomalies chromosomiques sont présentes chez 30 à 50 % des patients atteints de SMD primaires et chez environ 80 % des patients atteints de SMD secondaires^{2,3}.

Présentation clinique

Les principaux symptômes des SMD sont la fatigue, la pâleur, la dyspnée à l'effort, des infections récurrentes ainsi que des saignements et des ecchymoses. Ces symptômes sont causés par une anémie, une thrombocytopénie et une leucopénie progressives. On retrouve de l'anémie chez la majorité des patients tandis qu'on n'observe de la leucopénie que dans 25 à 30 % des cas. Les symptômes

extramédullaires, comme l'hépatosplénomégalie et les lymphadénopathies, sont rares. Environ 10 % des patients peuvent présenter des symptômes auto-immuns, comme des vasculites. La moitié des patients sont cependant asymptomatiques au moment du diagnostic^{2,3,4}.

Classification

La classification franco-américano-britannique des SMD est la plus ancienne et divise les SMD en cinq catégories distinctes : l'anémie réfractaire, l'anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique, l'anémie réfractaire avec excès de blastes, l'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation et la leucémie myéломocytaire chronique¹. Cette classification est progressivement remplacée par celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), introduite en 1997. Cette nouvelle classification prend en compte, entre autres, l'effet des anomalies cytogénétiques dans l'estimation du pronostic. Les principales différences qui distinguent la classification franco-américano-britannique de celle de l'OMS sont que cette dernière exclut la leucémie myéломocytaire chronique des SMD, qu'elle fait disparaître la catégorie d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation, qu'elle raffine la définition des catégories d'anémie réfractaire et d'anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique, qu'elle sépare en deux groupes les anémies réfractaires avec excès de blastes et qu'elle crée la catégorie délétion du chromosome 5². Il existe également un système international de score d'évaluation du pronostic des SMD, qui identifie le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse, les anomalies cytogénétiques spécifiques et le nombre de lignées cellulaires atteintes comme étant les trois variables critiques pour la détermination du pronostic.

Le résultat obtenu à partir du système international de score d'évaluation du pronostic permet de classer les patients en quatre catégories : risque faible, intermédiaire-1, intermédiaire-2 et élevé^{2,3}.

Évolution naturelle et pronostic

La prolifération de clones anormaux au niveau de la moelle osseuse entraîne des cytopénies conduisant progressivement à la dépendance aux transfusions d'érythrocytes et de plaquettes. De plus, les patients souffrant de SMD courent plus de risques d'infections récurrentes. Environ deux tiers des patients succombent à la maladie trois à quatre ans après le premier diagnostic, les individus à plus haut risque survivant généralement moins d'un an. Plusieurs décès sont la conséquence des cytopénies plutôt que de la transformation de la SDM en leucémie myéloïde aiguë, qui survient chez environ 10 % des patients sur une période de 10 à 15 ans⁵.

Traitement du syndrome myélodysplasique

Le traitement du syndrome myélodysplasique demeure de visée palliative : il n'existe aucun traitement curatif

autre que la greffe allogénique de cellules souches⁶. Malheureusement, cette option thérapeutique n'est souvent pas envisagée chez les patients souffrant du SMD, car ils sont souvent trop âgés ou ils ont trop de comorbidité^{7,8}. Pour la plupart des patients, le traitement se résumera à un traitement de soutien ou à la participation à une étude clinique si cela est possible. Le traitement de soutien se résume à des transfusions sanguines ou à l'utilisation de facteurs de croissance érythropoïétiques, l'utilisation d'agents antimicrobiens pour traiter les infections opportunistes causées par l'immunodéficience et l'utilisation du filgrastim^{9,10}.

Le but des traitements offerts au patient souffrant d'un SMD devrait consister à améliorer sa qualité de vie, à corriger l'anémie et autres cytopénies tout en diminuant l'hématopoïèse inefficace, la prolifération des cellules blastiques et, en définitive, de prolonger sa vie⁶.

Dans cette section, nous débuterons par une explication du mécanisme d'action d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase, dont font partie la décitabine et la 5-azacitidine. Nous discuterons ensuite des trois nouvelles modalités thérapeutiques approuvées par la *Food and Drug Administration* aux États-Unis pour le traitement du SMD, soit le lénalidomide, l'azacitidine et la décitabine, tout en insistant sur cette dernière.

Mécanisme d'action des inhibiteurs de la ADN méthyltransférase

La méthylation de l'ADN est accomplie par l'ADN méthyltransférase, qui catalyse l'addition covalente d'un groupe méthyl à la position 5' de la cytosine¹¹. La méthylation de l'ADN dans certaines régions de promotion des gènes peut causer une répression de la transcription (*gene silencing*).

Les changements épigénétiques marqués par la méthylation de l'ADN sont connus pour contribuer à la transformation maligne des cellules par la répression de certains gènes critiques au lieu de présenter les manifestations classiques de mutations ou de délétions¹¹. Le phénomène de l'hyperméthylation est plus fréquent chez les patients ayant développé un SMD à haut risque et semble lié à un pronostic pessimiste et à un risque accru d'évolution en une leucémie myéloïde aiguë⁶. La décitabine (5-aza-2'-deoxycytidine) est un analogue de la cytosine, qui inhibe les méthyltransférases de l'ADN, renverse la méthylation et réactive les gènes en répression (*silenced genes*)¹¹.

Lénalidomide

Le lénalidomide est un dérivé de la thalidomide, plus puissant tout en ayant un profil d'effets secondaires plus favorable. En effet, le lénalidomide présente moins de neurotoxicité et semble dépourvu d'effet tératogène⁶.

Dans une étude, 43 patients dépendants de transfusions sanguines ou ayant de l'anémie symptomatique avec un SMD recevaient du lénalidomide, soit à 10 ou 25 mg par voie orale une fois par jour ou 10 mg par voie orale une fois par jour pendant 21 jours d'un cycle de 28 jours⁶. Vingt-quatre patients (56 %) ont eu une réponse : vingt patients étaient indépendants des transfusions pendant une période relativement longue, un patient a vu son niveau d'hémoglobine augmenter de plus de 20 g/l, et trois patients ont connu une baisse de 50 % du besoin de transfusions. Le taux de réponse était plus élevé chez les patients qui avaient une délétion chromosomique au niveau 5q31.1 (83 % vs 57 % qui avaient un karyotype normal). Sur vingt patients ayant un karyotype anormal, onze ont connu une réduction d'au moins de 50 % des cellules anormales en métaphase et dix (50 %) ont eu une réponse cytogénétique complète¹².

Une autre étude de phase II a étudié, chez 148 patients présentant un SMD et une délétion au niveau du chromosome 5q31, l'administration du lénalidomide à 10 mg par voie orale une fois par jour pendant 21 jours d'un cycle de 28 jours¹³. De ces patients, 112 (76 %) ont connu une diminution en besoins de transfusions et 99 (67 %) ne nécessitaient plus de transfusions. Le temps moyen pour développer une réponse au lénalidomide était rapide, soit 4 à 6 semaines, et la réponse était constante sur toute sa durée : la durée moyenne d'indépendance transfusionnelle n'était pas atteinte avec un suivi moyen de 104 semaines. Il y avait une réponse cytogénétique complète chez 38 patients sur 106 qui avaient des échantillons de moelle osseuse pouvant être évalués¹³.

Azacitidine

La 5-azacitidine est un inhibiteur de la ADN-méthyltransférase. Une étude de phase III évaluait l'azacitidine 75 mg/m² en injection sous-cutanée une fois par jour pendant 7 jours d'un cycle de 28 jours vs les meilleurs soins de confort. La réponse globale était en faveur de l'azacitidine 60 % vs 5 % pour les soins de confort ; dans le groupe recevant de l'azacitidine, il y avait 7 % de réponse complète, 16 % de réponse partielle et 38 % d'amélioration hématologique. La durée moyenne de la réponse à la thérapie était de 14 mois.

Une analyse de la qualité de vie a démontré que les patients qui recevaient de l'azacitidine ont connu un soulagement de la fatigue et de la dyspnée vs les soins de confort. De même, on a noté une amélioration dans les domaines du fonctionnement physique, de l'affect et de la détresse psychologique¹⁴.

Décitabine

La décitabine est un autre inhibiteur de la ADN-méthyltransférase. Une étude randomisée de phase III portant sur 170 patients ayant un SMD, dont certains recevaient de la décitabine à 15 mg/m² par voie intraveineuse toutes les huit

heures pendant trois jours chaque six semaines et d'autres, les meilleurs soins de confort. Parmi les patients traités avec de la décitabine, 17 % ont eu une réponse thérapeutique, dont 9 % une réponse complète vs 0 % dans le groupe recevant des soins de confort. Un autre 13 % des patients traités avec de la décitabine ont démontré une amélioration hématologique. La durée moyenne de la réponse thérapeutique était de 10,3 mois, cette dernière étant associée avec une indépendance des transfusions. De plus, les patients traités avec de la décitabine prenaient plus de temps avant de voir leur maladie se transformer en leucémie myéloïde aiguë ou de décéder de leur maladie par rapport à ceux qui avaient reçu uniquement les soins de confort¹⁵.

Particularités : Décitabine

La décitabine est un agent cytotoxique qui est commercialisé aux États-Unis sous le nom de Dacogen^{MD} par la compagnie MGI Pharma Inc. Elle est disponible au Canada uniquement au moyen du programme d'accès spécial aux médicaments de Santé Canada. La décitabine est indiquée par la *Food and Drug Administration* aux États-Unis pour le traitement du SMD. La décitabine est disponible sous forme de poudre stérile lyophilisée en vials de 50 mg^{16,17}.

L'effet secondaire le plus commun de la décitabine demeure la myélosuppression (incluant la neutropénie, la thrombocytopénie et l'anémie), qui peut être associée à de la neutropénie fébrile et de l'infection. Dans l'étude de phase III, les effets secondaires non hématologiques les plus fréquents (c'est-à-dire, chez plus de 30 % des patients) sont la fatigue, la fièvre, les nausées, la toux, les pétéchies, la constipation, la diarrhée et l'hyperglycémie¹⁶.

La dose recommandée de décitabine est de 15 mg/m² en administration intraveineuse en perfusion d'une durée de trois heures ; la décitabine devrait être administrée toutes les huit heures pendant trois jours. Ce cycle de chimiothérapie devrait être répété toutes les six semaines, et il est recommandé d'étendre le traitement au moins sur quatre cycles avant de conclure à un échec ou à une réponse à la thérapie; le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que le patient répond à la thérapie^{16,17}.

Le vial de décitabine est dilué dans 10 ml d'eau stérile pour injection afin d'obtenir une concentration de 5 mg/ml. Immédiatement après sa reconstitution, la solution devrait être diluée dans une solution de chlorure de sodium 0,9 %, du dextrose 5 % ou du lactate Ringer afin d'obtenir une concentration finale de 0,1-1 mg/ml.

Si la solution reconstituée n'est pas destinée à être utilisée dans les quinze minutes, on doit préparer une solution diluée avec des solutés froids (2-8 °C) et la conserver à 2-8 °C pendant sept heures au maximum avant l'administration^{16,17}.

Analyse des coûts du traitement du SMD

Pour la réalisation de cette analyse de coûts, nous nous

Tableau II : Coût des médicaments disponibles par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial aux médicaments de Santé Canada

Médicament	Format	Coût du format	Dosage	Coût/cycle	Coût/an
Décitabine	50 mg/vial	1755 \$/vial	15 mg/m ² IV toutes les 8 h x 3 jours toutes les 6 semaines	15 795 \$/ cycle	136 890 \$
Azacitidine	100 mg/vial	330,27 \$/vial	75 mg/m ² SC QD x 7 jours toutes les 4 semaines	4623,78 \$/cycle	60 190,14 \$
Lénalidomide	100 mg/vial	0 \$	10 mg po une fois par jour x 21 jours	0 \$	0 \$

sommes attardés surtout aux trois molécules disponibles commercialement aux États-Unis, soit la décitabine, le lénalidomide et l'azacitidine.

Au moment où notre patiente a entrepris son traitement, le lénalidomide n'était pas disponible au Canada. Cependant, nous avons obtenu tout récemment, par le truchement du Programme d'accès spécial aux médicaments de Santé Canada, du lénalidomide pour le traitement d'un autre patient atteint du syndrome myélodysplasique. Pour l'instant, il ne semble pas que des coûts soient associés à ce traitement.

Nous pouvons toutefois constater que ces nouvelles thérapies pour le traitement du SMD sont très coûteuses. Par ailleurs, il y a une grande différence de coûts entre les diverses options thérapeutiques disponibles. Dans un avenir assez proche, il y aura un coût associé à l'utilisation du lénalidomide, ce qui viendra compliquer le processus décisionnel.

Discussion

Pour le cas présenté, la décitabine s'avérait la meilleure option thérapeutique. En effet, au moment où la patiente entreprenait sa thérapie, le lénalidomide n'était pas disponible au Canada, puisque les études cliniques étaient fermées et que ce médicament ne pouvait être obtenu par le Programme d'accès spécial de Santé Canada. D'autre part, la patiente étant âgée de 80 ans, il n'était pas possible d'envisager une greffe de moelle osseuse allogénique. Pour plusieurs raisons, la patiente n'était pas non plus une candidate à la chimiothérapie. De fait, elle n'aurait probablement pas bien toléré la chimiothérapie habituellement utilisée dans les cas de SMD. De plus, les avantages obtenus avec la chimiothérapie sont habituellement mineurs pour les patients souffrant de myélodysplasie et de beaucoup inférieurs aux autres options thérapeutiques,

comme le traitement à la lénalidomide, à la décitabine et à la 5-azacitidine. Finalement, il était impossible d'envisager de traiter la patiente avec les soins de confort usuels seulement, étant donné la détérioration rapide du tableau clinique et la symptomatologie importante. Le médecin traitant de la patiente avait opté pour la décitabine au lieu de l'azacitidine, car il était davantage convaincu par les résultats des études cliniques, et notre patiente ne présentait pas la délétion au niveau du chromosome 5, qui aurait fait que le lénalidomide serait le traitement de prédilection.

Conclusion

Nous avons présenté un cas de SMD aigu sans délétion du chromosome 5. Les trois nouvelles molécules, le lénalidomide, l'azacitidine et la décitabine, ne sont pas encore commercialisées au Canada. Pour l'instant, elles sont disponibles par le truchement du programme d'accès spécial aux médicaments de Santé Canada. Ces nouvelles options thérapeutiques démontrent un progrès dans l'évolution du traitement du SMD. Il s'agit d'une bonne nouvelle pour les patients atteints du SMD, pour qui le traitement se résumait soit à des traitements de confort, soit à de la chimiothérapie, peu bénéfique, soit à une greffe de cellules souches allogéniques, dont peu de patients pouvaient bénéficier.

Pour toute correspondance :
Gabriel GAZZE
Centre universitaire de santé McGill
Département de pharmacie
Pharmacie Oncologie A2.01
687, avenue Des Pins Ouest
Montréal (Québec) H3A 1A1
Téléphone : 514 934-1934
Télécopieur : 514 843-1724
Courriel : gabriel.gazze@muhc.mcgill.ca

Abstract

Objective: To present a case of myelodysplastic syndrome treated with decitabine.

Case summary: A woman 80 years of age presents with rapidly deteriorating status following a diagnosis of myelodysplastic syndrome. In a few months, the anemia caused by myelodysplasia becomes problematic and is refractory to erythropoietin and requires transfusions. Several options are evaluated by the treating team, and treatment with decitabine is chosen. The patient receives two cycles of decitabine dosed at 15 mg/m², every 8 hours for 3 consecutive days every 6 weeks. The patient tolerates the treatment well and does not suffer any side effects.

Discussion: Myelodysplastic syndromes are a heterogeneous group of clonal myeloid stem cell disorders characterized by cytopenias and a progressive deficit in hematopoiesis, qualitative disorders of blood cells, and a propensity for transformation into acute myeloid leukemia. According to prognosis, many therapeutic options are possible including supportive care, allogeneic bone marrow transplant, and chemotherapy. Several new drugs have recently been added to the therapeutic arsenal, including decitabine, which is an inhibitor of DNA methyltransferase.

Conclusion: Decitabine is an interesting therapeutic option for symptomatic or poor-prognosis myelodysplastic syndrome. This drug will likely become more important in the treatment of certain patients suffering from myelodysplasia.

Key words: Myelodysplastic syndrome, decitabine, 5-azacytidine, lenalidomide

Références

1. Mufti G, List AF, Gore SD, Ho AY. Myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;1:176-99.
2. Catenacci DVT, Schiller GJ. Myelodysplastic syndromes: A comprehensive Review. *Blood Reviews* 2005;19:301-19.
3. Dansey R. Myelodysplasia. *Curr Opin Oncol* 2000;12:13-21.
4. Hofmann WK, Koeffler PH. Myelodysplastic syndrome. *Annu Rev Med* 2005;56:1-16.
5. Lichtman M, Liesveld JL. Myelodysplastic syndromes: Clonal cytopenias and oligoblastic leukemia. *Williams Hematology* 7th Ed. 2006:1157-82.
6. Lindberg EH. Strategies for biology- and molecular-based treatment of myelodysplastic syndromes. *Current Drug Targets* 2005;6:713-25.
7. Silverman RL, Mufti GJ. Methylation inhibitor therapy in the treatment of myelodysplastic syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(Suppl 1):S12-23.
8. Larson RA. Myelodysplasia: When to treat and how. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2006;19:293-300.
9. Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:104-30.
10. Anonymous. Decitabine (Dacogen) for myelodysplastic syndromes. *The Medical Letter* 2006;48(1247):91-2.
11. Oki Y, Aoki E, Issa JP. Decitabine – Bedside to bench. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007;61:140-52.
12. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D et coll. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549-57.
13. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E et coll. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
14. Issa JP. Optimizing therapy with methylation inhibitors in myelodysplastic syndromes: dose, duration, and patient selection. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(Suppl 1):S24-9.
15. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J et coll. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2006;106:1794-80.
16. McKeage K, Croom KF. Decitabine in myelodysplastic syndromes. *Drugs* 2006;66:951-8.
17. Dacogen Decitabine for injection. Monographie du produit. MGI Pharma Inc., Mai 2006.