

Application of antioxidants in complex intensive therapy of infectious complications of anti-tumor treatment

S.R. Kashiya¹, I.A. Kurmukov¹, O.A. Obukhova¹,
V.N. Baikova¹, N.B. Borovkova¹, E.K. Shoya¹,
N.A. Golubkina²

SUMMARY

Introduction: Selenium (Se) levels in serum for cancer patients with infectious complications of combined chemotherapy are significantly lower than normal. The use of standard doses of Se has no effect on serum concentrations of Se or the antioxidant status (AS). It is assumed that the use of high doses of Se for these patients can improve their condition by enhancing antioxidant protection. Therefore, the aims of this study was to evaluate the effect of high doses of Se on the biochemical markers of sepsis, the immune status and treatment results.

Methods: Forty patients (M/F = 25:15, mean age 42) with infectious complications due to combined chemotherapy were recruited and randomized into 2 groups. Patients of group 1 (G1, n = 20) received standard therapy. Patients of group 2 (G2, n = 20) additionally received sodium selenite according to the protocol: 2 mg on the first day, 1 mg per day during the next 9 days. The concentration of Se in serum, biochemical parameters (total protein, albumin, lactate), biochemical markers of sepsis (procalcitonin — PCT, C-reactive protein — CRP), NK-cells activity and clinical data were assessed before the intensive therapy and on the 11th day after that. The significance of differences was assessed by Mann-Whitney test and Chi-square test.

Results: Before the intensive therapy Se level was low ($76,9 \pm 15,6$ vs $78,2 \pm 8,9$ $\mu\text{g/l}$). The PCT and CRP levels were elevated (respectively $8,17 \pm 6,04$ vs $8,62 \pm 8,69$ ng/ml; $124,3 \pm 79,7$ vs $129,3 \pm 94,4$ mg/l). On the 11th day Se level was significantly higher in G2 compared to G1 ($119,1 \pm 36,1$ vs $77,9 \pm 11,7$ $\mu\text{g/l}$, $p < 0,01$), the PCT and CRP levels decreased in G2 compared to G1 (respectively $0,53 \pm 0,25$ vs $1,19 \pm 1,05$ ng/ml; $32,5 \pm 16,2$ vs $64,4 \pm 63,4$ mg/l, $p < 0,05$). The NK-cells activity was significantly higher in G2 compared to G1. There were no differences in the 28-day and the six-month survival. In G2 febrile neutropenic episodes, diagnosed in the next 28 days, was significantly less ($p = 0,034$).

Conclusions: During intensive therapy of infectious complications of combined chemotherapy administration of Se high doses in cancer patients helps to improve treatment results. However, a small number of observations does not allow to assess accurately the clinical effect of high doses of Se for these patients.

Keywords: antioxidants, free radicals, selenium, sepsis, systemic inflammatory response syndrome.

¹ N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

² Research Institute for Nutrition, RAMS, Moscow

Контакты: obukhova.olga@rambler.ru

Принято в печать: 30 марта 2012 г.

Азацитидин в лечении миелодиспластических синдромов: клиническое наблюдение и обзор литературы

С.В. Семочкин^{1,3}, Т.Н. Толстых^{2,3}, В.Л. Иванова², В.В. Лунин², М.Е. Почтарь²,
Е.Л. Туманова¹, Е.Г. Аршанская², С.С. Куликова^{1,3}, В.Г. Алексеев², В.Н. Яковлев²

РЕФЕРАТ

Миелодиспластические синдромы (МДС) — это группа клональных гематологических заболеваний, возникающих на уровне стволовой клетки. Для оценки прогноза МДС наиболее часто используется международная прогностическая шкала IPSS, которая на основании анализа цитогенетических нарушений, числа вовлеченных миелоидных клеточных линий и бластных клеток в костном мозге предлагает выделять пациентов с низким, промежуточным-1 и -2, высоким риском. Единственным потенциально эффективным методом лечения МДС считается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая, к сожалению, не может быть выполнена у большей части пациентов. Гипометилирующие агенты (азацитидин и децитабин) представляют новый подход в лечении МДС промежуточного-2 и высокого риска. Применение азацитидина — единственный медикаментозный метод лечения, продемонстрировавший в контролируемых исследованиях улучшение показателей выживаемости больных МДС. В статье представлено собственное клиническое наблюдение успешного применения азацитидина у пациента с МДС высокого риска. Обсуждаются механизмы действия препарата, данные по эффективности и переносимости терапии.

Ключевые слова:

азацитидин, гипометилирующие агенты, миелодиспластические синдромы, острые миелоидные лейкозы.

ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластические синдромы (МДС) — это группа клональных гематологических заболеваний, которые возникают на уровне стволовой клетки и характеризуются дисплазией в одной или более миелоидных клеточных линий, периферическими цитопениями, возникающими вследствие неэффективности гемопоэза и повышенным риском трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) [1]. Заболеваемость МДС в

общей популяции невысока и у людей до 60 лет не превышает 2 случаев на 100 000 населения. Максимальный риск возникновения МДС приходится на пожилой и старческий возраст — 20,9 (70–79 лет) и 36,4 случая (≥ 80 лет) на 100 000 населения соответственно [2].

Поражение стволовой гемопоэтической клетки, лежащее в основе патогенеза МДС, как правило, есть следствие целого ряда молекулярных событий, включающих как непосредственное появление аномалий

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗиСР РФ, Москва

² Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗиСР РФ, Москва

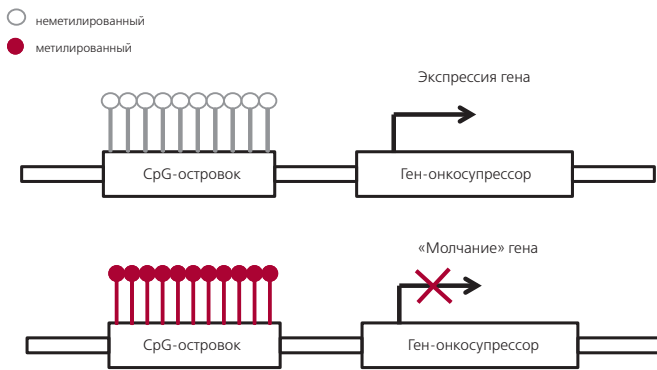


Рис. 1. Механизм метилирования ДНК (с изменениями по [4])

Под процессом метилирования ДНК подразумевают присоединение метильных групп к цитозину геномной ДНК с образованием 5-метилцитозина. Данное событие относится только к цитозину, за которым в цепочке ДНК следует гуанин (5'CG3'). Многие гены у человека имеют специфические регионы (CpG-островки) с большим содержанием подобных CG динуклеотидов. Результатом метилирования CpG-островков служит подавление экспрессии соответствующих генов. Чрезмерное метилирование (гиперметилирование) ДНК может лежать в основе патогенеза ряда онкологических заболеваний, в т. ч. МДС и ОМЛ.

в генетическом аппарате клетки, так и запуск такого эпигенетического механизма, как гиперметилирование ДНК (рис. 1). В результате последнего процесса происходит «выключение работы» (прекращение экспрессии) большого количества генов, в естественной ситуации отвечающих за супрессию опухолевого роста и дифференцировку нормальных клеток [3, 4].

Большая часть случаев МДС характеризуются повышенной пролиферативной активностью миелоидных клеток и высокой клеточностью костного мозга. Ситуация одновременного сосуществования гиперклеточного костного мозга и периферических цитопений объясняется ускоренным апоптозом опухолевых клеток [5]. Несомненная роль в патогенезе МДС принадлежит дисфункции иммунной системы [6]. В частности, в случаях МДС, характеризующихся гипоклеточным костным мозгом, накоплен ряд экспериментальных и клинических данных, подтверждающих опосредованное через иммунную систему повреждение гемопоэтических клеток-предшественниц и изменения в клетках микроокружения стромы костного мозга [7, 8].

Спектр подходов к лечению МДС достаточно широкий и варьирует от использования колониестимулирующих факторов до проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Выбор лечения во многом определяется прогнозом и риском трансформации в ОМЛ. Для оценки прогноза МДС наиболее часто используется международная прогностическая шкала (International Prognostic Scoring System — IPSS) 1997 г., которая предлагает руководствоваться характером цитогенетических aberrаций, числом вовлеченных миелоидных клеточных линий и количеством миелобластов в костном мозге для выделения четырех (низкий, промежуточный-1 и -2, высокий) групп риска [9]. Недавно была предложена усовершенствованная система IPSS, обобщающая накопившиеся со временем данные по генетике МДС [10]. Для пациентов с МДС промежуточного-2 и высокого риска доступно несколько альтернативных методов лечения, включая применение гипометилирующих агентов (азациитидин, децитабин), высокодозную («7+3», высокие дозы цитарабина) и низкоинтенсивную (малые дозы

цитарабина, 6-меркаптопурин и др.) химиотерапию и аллогенную ТГСК. До настоящего времени МДС остается неизлечимым заболеванием, и даже аллогенная ТГСК вызывает у большинства пациентов лишь временный эффект [11]. Целью терапии МДС служит восстановление нормальных гематологических показателей, ограничение зависимости от гемотрансфузий, снижение риска трансформации в ОМЛ, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества [11]. Несмотря на широкий диапазон подходов к лечению в условиях рандомизированных исследований, только применение азациитидина (Вайдаза®) улучшало показатели выживаемости больных МДС промежуточного-2 и высокого риска по сравнению с другими методами [12].

Представляемое нами клиническое наблюдение демонстрирует успешное применение азациитидина у пациента с МДС высокого риска по шкале IPSS с гипоклеточным костным мозгом. В работе обсуждаются механизмы действия препарата, его эффективность и переносимость.

Классификация и терминология

Клинический диагноз сформулирован в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. [13]. Группу риска МДС определяли по шкале IPSS 1997 г. [9]. Для оценки ответа на лечение использованы критерии Международной рабочей группы по ОМЛ [14]. Токсичность терапии классифицировали в соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и Национального института рака США NCI, версия 4.0 [15].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Женщина, 47 лет, доставлена 18.07.2011 г. бригадой «скорой помощи» в ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы с жалобами на общую слабость, одышку в покое, головокружения с эпизодами потери сознания, стойкое повышение температуры тела до 39,5 °С в течение последних 5–7 дней, десневые кровотечения. Из анамнеза известно, что первые признаки заболевания, обусловленные быстро нарастающим анемическим синдромом, появились приблизительно за 3–4 мес. до настоящей госпитализации. В мае 2011 г. пациентка была обследована в условиях другого лечебного учреждения, где на основании данных гемограммы, миелограммы и гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга был установлен диагноз сверхтяжелой апластической анемии. Родных братьев и сестер нет. От предложенной иммуносупрессивной терапии циклоспорином А пациентка отказалась. С целью заместительной терапии получила несколько трансфузий эритроцитарной массы. Пациентка — модельер верхней одежды, профессиональные вредности на протяжении жизни отрицает. Хронических сопутствующих заболеваний нет.

Диагностический этап

При поступлении в гематологический стационар состояние больной крайне тяжелое. Общий статус по шкале ECOG 3–4 балла. Подъемы температуры тела до 39,5 °С. Очагов инфекции при клиническом осмотре нет. Геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи на коже нижних конечностей и кровоточивости десен. Печень, селезенка, периферические лимфоузлы не увеличены.

Общий клинический анализ крови от 18.07.2011 г.: эритроциты — $0,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 22 г/л, MCV — 114 фл, MCH — 44 пг, лейкоциты — $0,7 \times 10^9/л$ (бластные клетки — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные — 1%, лимфоциты — 96%), тромбоциты — $8 \times 10^9/л$. СОЭ — 65 мм/ч. **Биохимический анализ крови:** повышение общего билирубина до 32,2 мкмоль/л (норма < 18,8 мкмоль/л), прямой билирубин — 21,2 мкмоль/л (норма < 21,2 мкмоль/л); остальные показатели в пределах нормальных значений. Серологические **маркеры на вирусные гепатиты В и С** — отрицательные, ДНК и РНК этих вирусов методом полимеразной цепной реакции также не обнаружены.

По данным двух **миелограмм** от 20.07 и 26.07.2011 г. клеточность костного мозга резко снижена до 5000 миелокариоцитов/мкл (норма 41 600–195 000/мкл). Бластные клетки составляют 18 и 16% в аспиратах, полученных соответственно с интервалом 1 нед. из одной точки пункции. Бластные клетки среднего размера с умеренным ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра крупные. Цитоплазма слабобазофильная, в некоторых клетках видны отдельные гранулы. Умеренные признаки дисплазии (мегалобластность, двуядерные формы и межъядерные мостики) встречаются более чем в 10% клеток эритроидного ряда (рис. 2).

Цитохимические данные характеризуют опухолевые клетки как низкодифференцированные миелобласты (M0 по классификации FAB): реакции на миелопероксидазу и неспецифическую эстеразу отрицательные, окраска на липиды слабоположительная в единичных клетках (2%), гликоген выявляется в редких клетках в диффузной форме. Миелоидная направленность опухоли подтверждается **иммунофенотипом** CD34+CD13+CD33+CD64+. Популяция CD34-позитивных бластных клеток составляет 15,1%. При **цитогенетическом исследовании** выявлен патологический клон: 44,X,-X,-7 [9]/46,XX [11].

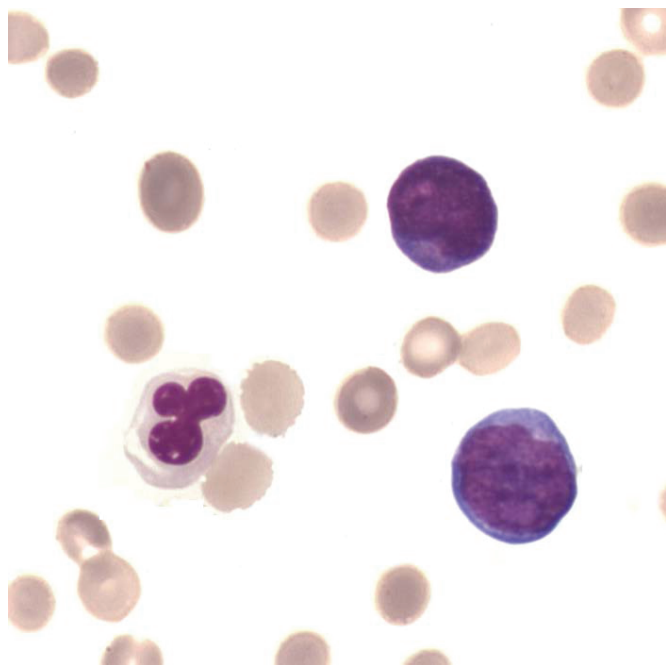


Рис. 2. Миелодиспластический синдром, РАИБ-2. Костный мозг (аспират). Выраженное снижение клеточности костного мозга, миелобласты, признаки дизэритропоэза (многоядерный эритробласт). Аспират костного мозга, окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$

В **гистологических препаратах** трепанобиоптата подвздошной кости от 20.07.2011 г. костные балки частично лизированы. Костномозговые полости широкие, в них имеет место заметное преобладание жировой ткани над кроветворной, превышающее возрастную норму. Число элементов эритро- и гранулоцитопоэза снижено в большей степени за счет гранулоцитов, которые находятся на всех этапах созревания с преобладанием незрелых и вызревающих форм. Мегакарициты единичные. Встречаются разрозненные клетки с морфологией бластов (рис. 3).

При рентгенографии грудной клетки определяются застойные изменения в малом круге кровообращения. При УЗИ печень и селезенка нормального размера, увеличенных периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов не обнаружено.

Таким образом, на основании клинической картины (анемический, геморрагический и интоксикационный синдромы), данных гемограммы (трехростковая цитопения, бластемия), морфологического исследования костного мозга (увеличение количества бластных клеток, наличие признаков дизэритропоэза), цитохимического, иммунологического и цитогенетического исследований бластных клеток пациентке установлен диагноз: **миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия с избытком бластов 2 (РАИБ-2), высокого риска по шкале IPSS.**

Диагноз подтверждается данными ретроспективного пересмотра препаратов костного мозга, полученного в дебюте заболевания. В миелограмме от 03.05.2011 г. клеточность костного мозга резко снижена, количество бластных клеток составляет 7,6%, признаков дисплазии нет. В трепанобиоптате костного мозга отмечается очаговая резорбция. В широких костномозговых полостях содержится резко гипопластическая кроветворная ткань с участками аплазии.

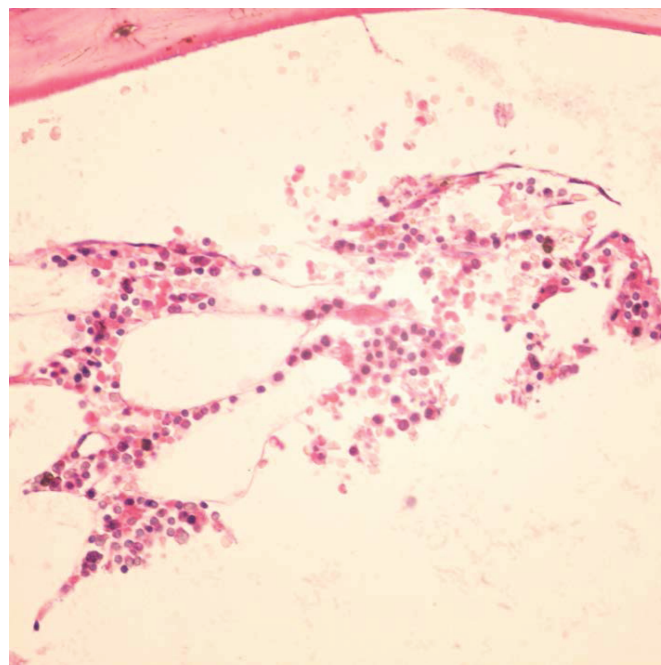


Рис. 3. Миелодиспластический синдром, РАИБ-2. Костный мозг (биопсия). Клеточность составляет менее 20–30% от возрастной нормы. Отмечается заметное преобладание жировой ткани над кроветворной. Встречаются разрозненные клетки с морфологией бластов. Явных признаков дисплазии нет. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Таблица 1. Динамика ответа на терапию азацитидином

Показатель	Диагностический этап		Циклы терапии азацитидином									
	02.05.11	18.07.11	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Периферическая кровь												
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	0,60	0,50	2,32	2,60	2,44	2,70	2,45	2,40	2,72	2,41	2,40	2,15
Гемоглобин, г/л	25	22	74	78	81	102	96	112	105	95	88	86
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	2,7	0,7	1,9	1,9	2,1	1,8	1,8	2,4	2,1	2,2	2,4	2,4
Абсолютное число нейтрофилов, $\times 10^9/л$	0,05	0,01	0,04	0,23	0,65	0,26	0,11	0,40	0,27	0,50	0,67	0,38
Бластные клетки, %	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	20	8	15	36	103	178	134	107	92	93	70	76
Костный мозг (аспират)												
Бластные клетки, %	7,6	18,0	16,0	3,5	3,0	1,0	1,0	0,0	0,5	3,5	2,5	1,5
Клеточность, %	< 20	< 30	< 30	< 50	> 100	100	100	100	100	> 100	> 100	100
Признаки дизэритропоэза	Нет	+	Нет	+	++	++	++	Нет	Нет	+	+	Нет
Кариотип			44,X,-X, -7 [9], 46,XX [11]			46,XX [20]						
Потребность в заместительной терапии препаратами крови (трансфузионная зависимость)												
	Высокая					Отсутствует						

Лечение азацитидином

В стационаре больной проводилась эмпирическая антибактериальная (цефепим, меропенем), инфузионная и заместительная терапия компонентами крови. Перед началом противоопухолевого лечения инфекции отсутствовали и нормализовались биохимические показатели. Первый курс терапии азацитидином проведен с 29.07 по 04.08.2011 г. в дозе 75 мг/м² (135 мг/сут) подкожно 1 раз в сутки в течение 7 дней. Единственным осложнением был эпизод фебрильной нейтропении продолжительностью 6 дней, потребовавший проведения антибактериальной и противогрибковой терапии (меропенем, линезолид и амфотерицин В). Суммарно было перелито 13 доз эритроцитарной массы и 2 дозы аферезных тромбоцитов. Сроки проведения лечения, сведения о состоянии гемопоэза и ответе на терапию представлены в табл. 1.

Второй цикл лечения азацитидином проведен с 25.08 по 31.08.2011 г. в прежней дозе. Терапия осложнилась эпизодом значимой гипокалиемии (IV степень по шкале токсичности СТСАЕ), токсическим гепатитом с повышением общего билирубина (II степень), аланинаминотрансферазы (III степень) и аспартатаминотрансферазы (IV степень), фебрильной нейтропенией (8 дней). Все нежелательные явления были купированы к 21-му дню от начала цикла. Перелито 3 дозы эритроцитарной массы.

С 30.09.2011 г. по 22.05.2012 г. проведено еще 8 циклов терапии азацитидином (суммарно 10 циклов). Медиана продолжительности циклов составила рекомендуемые 28 дней (диапазон 25–36 дней). Доза препарата не уменьшалась и на протяжении всего периода терапии сохранялась на стартовом уровне 75 мг/м². С 5-го цикла лечение проводилось амбулаторно. На протяжении 3–10 циклов серьезных осложнений, признаков негематологической токсичности и потребности в заместительной терапии препаратами крови не было.

Оценка ответа на лечение

Максимальный ответ на лечение, охарактеризованный как полная морфологическая ремиссия с неполным восстановлением количества клеток крови, был получен после 2 циклов терапии: число тромбоцитов — $103 \times 10^9/л$, бластные клетки костного мозга — 3%, отсутствует

потребность в трансфузиях (см. табл. 1). Из всех гематологических показателей лишь абсолютное число нейтрофилов ни разу на протяжении лечения не достигло уровня $1,0 \times 10^9/л$ и выше. Полная цитогенетическая ремиссия документирована после 4-го цикла. В трепанобиоптате костного мозга после 6 циклов сохранялись умеренные признаки гипоплазии. Число клеток гранулоцитарного ряда снижено, созревание не нарушено. Отмечаются признаки дизэритро- и дисмегакариоцитопоэза. Бластные клетки не обнаружены (рис. 4).

Прогноз и дальнейшая тактика

Оптимальной дальнейшей тактикой ведения этой пациентки представляется выполнение аллогенной ТГСК. В настоящее время ведется поиск неродственного донора. В случае отсутствия подобной альтернативы

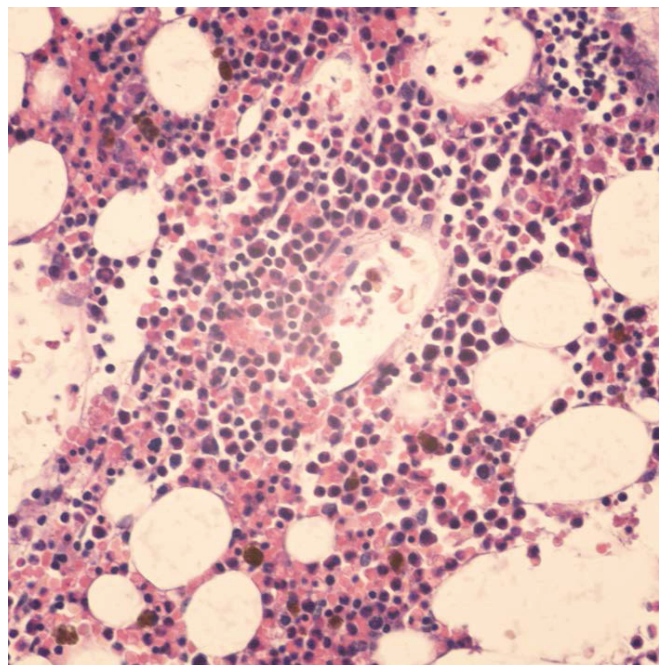


Рис. 4. Миелодиспластический синдром, РАИБ-2. Костный мозг (гистология) после 6 циклов терапии азацитидином. Клеточность составляет более 80% от возрастной нормы. Отмечаются признаки дизэритро- и дисмегакариоцитопоэза. Бластные клетки не обнаружены. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

представляется целесообразным продолжать лечение азацитидином вплоть до утраты ответа. Персистирующие признаки миелодисплазии и неполное восстановление гемопоэза (нейтропения), к сожалению, не позволяют обсуждать реальность поддержания длительной ремиссии с помощью данной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Химическая структура и механизм действия азацитидина

Гипометилирующие агенты (азацитидин, децитабин) — новый класс противоопухолевых средств, обладающих способностью индуцировать преходящее гипометилирование ДНК. Более интересен с клинической точки зрения азацитидин, поскольку на сегодня он является единственным лекарственным средством, улучшающим выживаемость больных МДС промежуточного-2 и высокого риска, а также вторичным ОМЛ с признаками миелодисплазии [12, 16]. Структурно азацитидин представляет собой аналог пиримидинового нуклеозида цитидина, который способен инкорпорироваться в РНК и ДНК клеток-мишеней [17], в отличие от децитабина, который воздействует только на ДНК [18]. Внутри клетки с помощью уридинцитидинкиназы происходит фосфорилирование азацитидина до его активной формы азацитидин трифосфата [19]. Внедрение азацитидин трифосфата в структуру РНК обеспечивает непосредственный цитотоксический потенциал препарата, а результатом воздействия на ДНК служит гипометилирование ее ранее гиперметилированных участков [18]. Поскольку гиперметилирование промоторов отдельных генов-онкосупрессоров считается одним из основных механизмов регуляции фенотипа опухолевых миелобластов при МДС/ОМЛ, постулируется, что гипометилирование ДНК под воздействием азацитидина способно восстановить работу ряда «молчащих» генов опухолевой супрессии и, следовательно, индуцировать процессы дифференцировки этих клеток.

Клиническая эффективность азацитидина

Доказательства эффективности азацитидина были получены в результате проведения 2 многоцентровых контролируемых исследований III фазы CALGB (Cancer and Leukemia Group B) 9221 [16] и AZA-001 [12]. В протоколе CALGB 9221 больных МДС ($n = 191$) рандомизировали в две группы: в первой назначался азацитидин ($75 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ подкожно в течение 7 дней каждые 28 дней), а во второй обеспечивалась только наилучшая сопроводительная терапия (гемотрансфузии, антибиотики и т. п.) [16]. Медиана возраста больных составила 68 лет. В группе азацитидина на лечение ответило 60 % пациентов по сравнению с 5 % в группе сопроводительной терапии ($p < 0,001$). Медиана времени до трансформации в ОМЛ составила 21 vs 12 мес. соответственно ($p = 0,007$). Никаких различий в выживаемости получено не было, поскольку через 6 мес. пациенты из группы наилучшей сопроводительной терапии могли лечиться азацитидином. Значительное улучшение качества жизни было документировано для пациентов из группы азацитидина [20].

В исследовании AZA-001 было включено 358 больных МДС промежуточного-2 и высокого риска по IPSS, с числом бластных клеток в костном мозге до 30 % (FAB-классификация), которых рандомизировали на терапию азацитидином ($75 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ подкожно в течение 7 дней

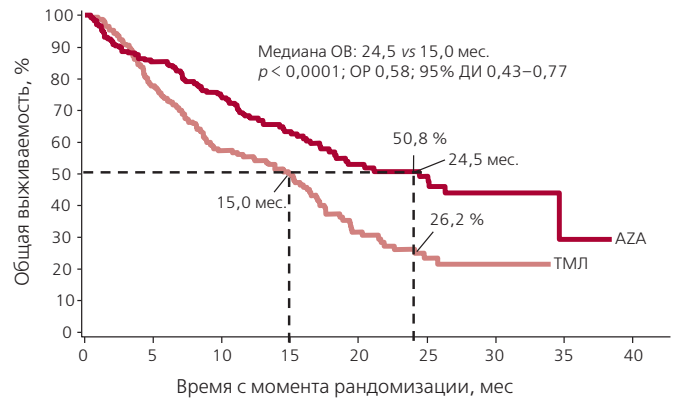


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с миелодиспластическими синдромами промежуточного-2 и высокого риска по IPSS. Исследование AZA-001 [12] 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; AZA — азацитидин; ОР — отношение рисков; ТМЛ — традиционные методы лечения.

каждые 28 дней, $n = 179$) или на один из традиционных методов лечения (ТМЛ, $n = 179$) [12]. Выбор ТМЛ оставался за лечащим врачом и осуществлялся до процедуры рандомизации. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 24,5 мес. для азацитидина vs 15 мес. для ТМЛ (медиана наблюдения 21,1 мес.; $p = 0,0001$), 2-летняя ОВ — 50,8 и 26,2 % соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 5). Азацитидин оказался эффективнее каждого из трех ТМЛ, включая наилучшую сопроводительную терапию (медиана ОВ 21,1 vs 11,5 мес.; $p = 0,0045$), малые дозы цитарабина (24,5 vs 15,3 мес.; $p = 0,0006$) и интенсивную схему «7+3» (25,1 vs 15,7 мес.; $p = 0,0051$). Существенно, что длительность ответа на азацитидин сопоставима с долгосрочной выживаемостью, документированной для аллогенной ТГСК: 2-летняя ОВ составила 39 % [21].

Эффективность азацитидина у отдельных категорий пациентов

Принимая во внимание, что в исследование AZA-001 вошла часть пациентов с числом бластных клеток в костном мозге 20–30 %, которые в классификации ВОЗ 2008 г. отнесены к ОМЛ, важно отметить, что и у этой категории азацитидин продемонстрировал свое преимущество по сравнению с ТМЛ. Медиана ОВ составила 24,5 vs 16,0 мес. соответственно ($p = 0,0005$) [12].

Прогноз больных МДС с неблагоприятными цитогенетическими нарушениями, вовлекающими хромосому 7 [моносомия 7 или $\text{del}(7q)$], при традиционной химиотерапии крайне неблагоприятный. В исследовании AZA-001 было показано улучшение медианы ОВ при лечении азацитидином по сравнению с ТМЛ как в случае изолированной патологии хромосомы 7 (13,1 vs 4,6 мес.; $p = 0,0017$), так и в комплексном кариотипе (8,3 vs 4,2 мес.; $p = 0,0024$) [12].

Нежелательные явления, связанные с применением азацитидина

Терапия азацитидином хорошо переносится [22]. Самые частые нежелательные явления III–IV степени — периферические цитопении. Тяжелые миелосупрессии носят транзиторный характер и легко корригируются снижением дозы препарата или увеличением интервала между циклами в среднем на 23–29 %. Подкожное введение препарата часто сопровождается местными реакциями в виде эритемы в месте введения, умеренной тошнотой и рвотой. Наибольшее количество побочных эффектов

регистрируется на протяжении первых 2 циклов терапии, в последующем переносимость препарата значительно улучшается. Количество инфекционных осложнений при применении азациитидина не отличается от такового при ТМЛ (относительный риск 1,00; 95% ДИ 0,81–1,22; $p = 1,00$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с МДС промежуточного-2 и высокого риска по шкале IPSS характеризуются плохим прогнозом и короткой продолжительностью жизни. Эффективность традиционной химиотерапии крайне ограничена. Общепринятой рекомендацией для этих пациентов служит аллогенная ТГСК, которая, однако, не всегда может быть выполнена ввиду пожилого возраста больных и отягощенности сопутствующими заболеваниями. Соотношение пользы и вреда не всегда благоприятно для ТГСК, если принимать во внимание высокий риск рецидива после данной терапии и опасность развития тяжелых реакций «трансплантат против хозяина». По сути, применение гипометилирующих агентов представляет собой текущий стандарт лечения МДС, ставший доступным для нас в последние годы. Азациитидин статистически значительно увеличивает продолжительность жизни больных, хорошо переносится, снижает потребность в заместительной терапии препаратами крови и позволяет сохранить хорошее качество жизни. Создание новых эффективных комбинаций и схем на основе азациитидина, по всей видимости, представляет собой ближайшую перспективу лечения МДС/ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Komrokji R.S., Zhang L., Bennett J.M. Myelodysplastic syndromes classification and risk stratification. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2010; 24(2): 443–57.
2. Rollison D.E., Howlander N., Smith M.T. et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112(1): 45–52.
3. Hopfer O., Komor M., Koehler I.S. et al. DNA methylation profiling of myelodysplastic syndrome hematopoietic progenitor cells during in vitro lineage-specific differentiation. *Exp. Hematol.* 2007; 35(5): 712–23.
4. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(11): 1148–59.

5. Raza A., Mundle S., Iftikhar A. et al. Simultaneous assessment of cell kinetics and programmed cell death in bone marrow biopsies of myelodysplastics reveals extensive apoptosis as the probable basis for ineffective hematopoiesis. *Am. J. Hematol.* 1995; 48(3): 143–54.
6. Epperson D.E., Nakamura R., Sauntharajah Y. et al. Oligoclonal T cell expansion in myelodysplastic syndrome: evidence for an autoimmune process. *Leuk. Res.* 2001; 25(12): 1075–83.
7. Sloand E.M. Hypocellular myelodysplasia. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2009; 23(2): 347–60.
8. Calado R.T. Immunologic aspects of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Semin. Oncol.* 2011; 38(5): 667–72.
9. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89(6): 2079–88.
10. Schanz J., Tuchler H., Sole F. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(8): 820–9.
11. Steensma D.P., Tefferi A. Risk-based management of myelodysplastic syndrome. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21(1): 43–54.
12. Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009; 10(3): 223–32.
13. Swerdlow S.H., Campo E., Harris H.L. et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues. Lyon: IACR Press, 2008: 109–39.
14. Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecky K.J. et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(24): 4642–9.
15. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
16. Silverman L.R., Demakos E.P., Peterson B.L. et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the Cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(10): 2429–40.
17. Christman J.K. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy. *Oncogene* 2002; 21(35): 5483–95.
18. Leone G., Teofili L., Voso M.T. et al. DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Haematologica* 2002; 87(12): 1324–41.
19. Cataldo V., Cortes J., Quintas-Cardama A. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9(7): 875–84.
20. Kornblith A.B., Herndon J.E., Silverman L.R. et al. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: A Cancer and Leukemia Group B study. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(10): 2441–52.
21. Chang C., Storer B.E., Scott B.L. et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood* 2007; 110(4): 1379–87.
22. Santini V., Fenaux P., Mufti G.J. et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur. J. Haematol.* 2010; 85(2): 130–8.