

Лечение острых лейкозов на фоне беременности

Э.Д. Исхаков, М.С. Нигматова, Н.Р. Латипова, А.У. Фармонкулов, У.А. Султанова, З.Д. Юнусова, А.У. Ачилова, С.Н. Султанов, Ф.А. Джамилова, Н.М. Магзумова

НИИ Гематологии и переливания крови, Ташкент, Республика Узбекистан

Введение. Лечение острых лейкозов (ОЛ) остается одной из основных проблем современной гематологии. При развитии ОЛ на фоне беременности, возникает ряд проблем терапевтического, этического плана, требующих незамедлительных действий. Представляем опыт НИИ гематологии и переливания крови Минздрава Узбекистана.

Материалы и методы. В период с 2006 по 2011 г. в НИИГ и ПК наблюдали 10 больных острыми лейкозами в возрасте от 18 до 25 лет (медиана возраста $21,5 \pm 3,5$ года), у которых ОЛ развился в период их беременности; из них у 4 (40%) был острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), у 3 (30%) – острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), у 2 (20%) – острый миелобластный (ОМЛ), и у 1 (10%) – острый миеломонобластный лейкоз (ОММЛ). У 3 больных (у 1 – ОЛЛ, у 2 – ОПЛ), срок беременности составлял 14, 12 и 14 нед, до начала специфического лечения было проведено прерывание беременности под прикрытием интенсивной заместительной терапии компонентами крови. В дальнейшем, 1 больная ОПЛ умерла в период индукции ремиссии от кровоизлияния в головной мозг, остальные больные ОПЛ и ОЛЛ продолжили лечение по протоколу и в дальнейшем были сняты с лечения.

У 7 больных (у 3 – ОЛЛ, у 1 – ОПЛ, у 2 – ОМЛ, у 1 – ОММЛ), у которых срок беременности варьировал от 24 до 32 нед, была начата программная полихимиотерапия с соблюдением протокольных доз цитостатиков, с использованием соответствующей программы.

Результаты и обсуждение. Больным ОЛЛ в индукции ремиссии использована 1-я фаза индукции ремиссии протокола ВФМТ 04/89 (D.Hoelzer et al.): преднизолон 60 мг/м^2 в 1–22-й дни со снижением дозы с 22-го по 28-й дни, винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ 1, 8, 15, 22-й дни, даунорубин 45 мг/м^2 в 1, 8, 15, 22-й дни, L-аспарагиназу не использовали из-за риска развития тромбозов. У 1 больной ОЛЛ после 1-й фазы индукции ремиссии была достигнута ремиссия заболевания на сроке беременности 38 нед. Больная была переведена в гинекологический стационар, родился доношенный мальчик, пациентка продолжила лечение в гематологической клинике. У 1 больной ОЛЛ после индукционного лечения, на сроке беременности 28 нед, ремиссии достичь не удалось, сохранялся бластоз в костном мозге до 40%, однако показатели крови (тромбоциты, эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лейкоцитарная формула) позволяли провести родоразрешение через естественные родовые пути. Родился недоношенный мальчик. У 1 больной ОЛЛ, с гиперлейкоцитозом в дебюте, после индукционной терапии была достигнута ремиссия заболевания на сроке беременности 34 нед. Была продолжена 2-я фаза

индукции ремиссии протокола ВФМТ 04/89 (D.Hoelzer et al.): циклофосфан 650 мг/м^2 в 1-й, 15-й, 28-й дни, 6-меркаптопурин 60 мг/м^2 в 1–28-й дни, цитарабин 75 мг/м^2 в 3–6, 10–13, 17–20, 24–27-е дни. На сроке беременности 38 нед в плановом порядке произведено родоразрешение через естественные родовые пути. Родился доношенный мальчик. У 1 больной ОПЛ, на сроке беременности 32 нед начата индукция ремиссии по протоколу AIDA: третиноин (Весаноид) в дозе 45 мг/м^2 в 1–30-й дни, идарубин 12 мг/м^2 в 2, 4, 6, 8-й дни. На фоне лечения была достигнута ремиссия заболевания, и на сроке беременности 38 нед родился доношенный мальчик. У 2 больных (ОМЛ и ОММЛ, в 2 случаях с гиперлейкоцитозом в дебюте) со сроком беременности 26 и 28 нед соответственно, изначально отмечалась гипотрофия плода. В обоих случаях применяли индукционную терапию по протоколу "7 + 3": цитарабин 100 мг/м^2 2 раза в сутки в 1–7-й дни, даунорубин 45 мг/м^2 в сутки в 1–3-й дни. После проведенного лечения достичь ремиссии удалось только у больной ОМЛ на сроке беременности 32 нед. В период межкурсового перерыва произошла внутриутробная гибель плода, что послужило поводом удалению плода. У больной ОММЛ, после индукционного курса "7 + 3" сохранялся бластоз в костном мозге до 80%. Был проведен второй курс "7 + 3", после чего была достигнута ремиссия заболевания. На сроке беременности 36 нед произошла внутриутробная гибель плода, с последующим проведением кесарева сечения. У 1 больной ОМЛ, на сроке беременности 32 нед, проведен индукционный курс "7 + 3", достигнута ремиссия заболевания. На сроке беременности 38 нед родился доношенный мальчик.

Результаты и обсуждение. Как показывает наш опыт, в первый триместр беременности, когда плацентарный барьер еще не сформирован, размеры плода невелики, целесообразно прерывание беременности, с дальнейшим продолжением цитостатического лечения в гематологическом стационаре. В третьем триместре беременности, когда плацентарный барьер уже существует, а размеры плода уже большие, прерывание беременности может привести к гибели, как плода, так и матери.

Заключение. В таких случаях необходимо проведение программного полихимиотерапевтического лечения на фоне сопроводительной терапии, и в период ремиссии или клинико-гематологического улучшения острого лейкоза, произвести родоразрешение. В этом случае риск гибели матери и ребенка минимальный. При изначальной гипотрофии плода, проведение химиотерапии может спровоцировать внутриутробную гибель.

Эффективность программ химиотерапии первой линии при различных стадиях лимфомы Ходжкина

К.Д. Капланов¹, А.Л. Шипаева¹, В.А. Васильева¹, Т.Ю. Клиточенко¹, И.В. Матвеева¹, Л.С. Трегубова¹, Э.Г. Гемджян², О.Б. Калашникова¹, Г.Ю. Выскуб¹, К.В. Демиденко¹, О.Е. Голубева¹, О.В. Левина¹

¹ Отделение гематологии ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1; ² ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Современное дифференцированное лечение лимфомы Ходжкина (ЛХ) представлено различными по интенсивности схемами химиотерапии. Выбор терапии первой линии при ЛХ зависит от стадии заболевания и наличия факторов риска. Мы проанализировали данные всех пациентов с впервые выявленной ЛХ за 6-летний период (с 2003 по 2008 г.), получавших лечение по программам АВВД, ВЕАСОРР-стандартный, ВЕАСОРР-усиленный и ВЕАСОРР-14 в отделении гематологии Волгоградского областного клинического онкологического диспансера №1. Окончательные данные представлены на период до 31.08.2011.

Материалы и методы. В исследование включены 244 больных (113 мужчин и 131 женщина) в возрасте от 18 до 80 лет (медиана возраста – 32 года). Симптомы интоксикации

(стадия В) выявлены у 104 (43%) больных; прорастание опухоли из лимфоидных органов в смежные ткани (стадия Е) – у 34 (14%); массивная опухоль (bulky disease) – у 57 (23%). Массивная опухоль локализовалась в средостении – у 50, в области периферических лимфатических узлов – у 7 больных. По стадиям Анн-Эрбор больные распределялись следующим образом: стадия I – у 27 (11%) больных, стадия II – у 87 (36%), стадия III – у 56 (23%), стадия IV – у 74 (30%) больных. Проведена терапия 1-й линии: АВВД – у 94 (39%), ВЕАСОРР-стандартный – у 86 (35%), ВЕАСОРР-14 – у 32 (13%), ВЕАСОРР-усиленный – у 32 (13%) больных. Медиана наблюдения для всех больных составила 37 мес.

Результаты и обсуждение. Ранние стадии ЛХ без факторов риска характеризовались наилучшими результатами

излечения при минимальном объеме химиолучевого воздействия и низкой частоте неудач – общая 3-летняя выживаемость в данной группе составила 95%, свободная от неудач лечения – 90%. В группе больных с ранними стадиями и с факторами риска неудач лечения не выявлено значимых различий между схемами ABVD и BEACOPP-стандартный по показателям общей (3-летняя выживаемость – 80% в каждой группе) и свободной от неудач выживаемости (76% и 52% соответственно; $p = 0,73$). Имеется тенденция к улучшению показателей общей выживаемости и выживаемости без неудач

лечения при терапии данных больных интенсифицированными вариантами BEACOPP, однако малочисленность группы не позволяет сделать вывод о преимуществе этих программ.

Заключение. Наибольшие различия в общей и свободной от неудач выживаемости отмечены у больных с распространенной ЛХ, получивших лечение BEACOPP-стандартным, по сравнению с интенсифицированными схемами BEACOPP. Общая 3-летняя выживаемость в первой группе равна 74%, во второй – 95% ($p < 0,01$), выживаемость, свободная от неудач – 55% и 72% соответственно ($p = 0,05$).

Особенности экспрессии антигенов CD38 и ZAP-70 как факторов прогноза при лечении В-клеточного хронического лимфолейкоза

Д.Г. Кисиличина¹, С.А. Луговская¹, М.Е. Почтарь¹, Е.В. Наумова¹, Е.А. Никитин², В.В. Долгов¹

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России; ²ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Среди многочисленных факторов прогноза В-клеточного хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ) все большее распространение приобретают иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток, в частности параметры экспрессии молекул CD38 и ZAP-70, для которых показано значение в установлении варианта течения заболевания. Представляет интерес определение возможности использования данных маркеров в прогнозировании ответа на терапию при В-ХЛЛ, что послужило целью настоящей работы.

Материалы и методы. У 41 больного В-ХЛЛ (25 мужчин и 16 женщин в возрасте от 33 до 79 лет) при первичной диагностике проведено иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, включающее определение экспрессии маркеров CD38 (пороговый уровень 20%) и ZAP-70 (метод соотношений MFI). Оценка ремиссии осуществлялась после окончания терапии по схеме FCR. В качестве современного критерия эффективности проводимого лечения использовались результаты диагностики минимальной резидуальной болезни (МРБ) высокочувствительным (выявление 0,01% и более опухолевых клеток от числа проанализированных клеток) методом многопараметрической лазерной проточной цитофлюориметрии на приборе FACSCanto II

("Becton & Dickinson", США) с использованием моноклональных антител производства BD и Beckman Coulter (США). МРБ исследовали в образцах периферической крови и костного мозга больных с полным клинико-гематологическим ответом. В соответствии с полученными данными выделены 2 группы больных – с отсутствием МРБ (молекулярная ремиссия) и с сохранением остаточного опухолевого клона.

Результаты и обсуждение. Среди 26 больных В-ХЛЛ, достигших молекулярной ремиссии, экспрессия опухолевыми клетками прогностически неблагоприятных маркеров CD38 и ZAP-70 наблюдалась у 7 (27%) и 12 (46%) больных соответственно. У остальных 15 больных, характеризовавшихся персистенцией остаточного опухолевого клона, экспрессия CD38 на клетках В-ХЛЛ определялась у 3 (20%), ZAP-70 – у 13 (87%) больных.

Заключение. Сравнение полученных результатов в двух группах больных не выявило достоверных отличий по уровню экспрессии CD38. При этом для маркера ZAP-70 обнаружена корреляция с показателем достижения молекулярной ремиссии, т.е. количество ZAP-70-положительных случаев было статистически значимо ($p < 0,01$) выше в группе больных, достигших полной элиминации остаточного клона В-ХЛЛ.

Диагностика, лечение и качество жизни больных первичным миелофиброзом

Л.Г. Ковалева, Л.М. Мещерякова, О.В. Пороткова, Л.Ю. Колосова, Т.А. Балакина, М.Л. Маркова, О.А. Глинчикова, Т.В. Макарик, А.О. Абдулаев, Н.В. Казанская

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Для оценки эффективности терапии у 90 больных первичным миелофиброзом (ПМФ) использовали модифицированные критерии ответа при лечении миелофиброза, разработанные экспертами Международной рабочей группой по исследованию и лечению миелофиброза.

Материалы и методы. Сравнение эффективности интерферона (IFN α) при лечении больных ПМФ с учетом клинического варианта, показало, что достижение частичной ремиссии значимо чаще наблюдалось при тромбоцитемическом варианте ПМФ (69,1%), в то время как при классическом варианте доля частичных ремиссий составила 42,8%. Клиническое улучшение на терапию IFN α примерно в одинаковой доле случаев зафиксировано у больных классическим, анемическим и тромбоцитемическим вариантами 21,4%, 25% и 27,5% соответственно. Прогрессирование заболевания при лечении IFN α чаще встречалось при анемическом варианте ПМФ (75%) и реже – у 3,4% больных при тромбоцитемическом варианте болезни.

Результаты и обсуждение. Анализ эффективности цитостатической терапии у больных ПМФ с учетом клинического варианта заболевания не выявил статистически значимых различий ни для одного из клинических вариантов. Отмечается тенденция к меньшему прогрессированию у больных тромбоцитемическим вариантом ПМФ на фоне цитостатической терапии. При сравнении эффективности цитостатической терапии и терапии IFN α при лечении больных ПМФ, частичная ремиссия достигнута у 55,3% больных при лечении препаратами

IFN α и у 48,8% – при цитостатической терапии. Клиническое улучшение примерно одинаково встречалось при лечении, как цитостатическими средствами, так и IFN α 32,5% и 25,5% соответственно. Прогрессирование процесса чаще наблюдалось после цитостатического лечения (18,6%). Спленэктомия по особым показаниям с определенным успехом применена у 17 больных. При молекулярно-генетическом исследовании у 63 больных ПМФ мутация V617F гена *JAK2* обнаружена у 71,4% больных. Мутация V617F гена *JAK2* обнаружена у всех больных эритроцитемическим вариантом заболевания. Достаточно часто (83,3%) мутация гена *JAK2V617F* встречалась при классическом варианте миелофиброза. Примерно с одинаковой частотой данная мутация обнаружена у больных тромбоцитемическим и анемическим вариантами заболевания 68,7% и 66,7% соответственно. При количественном анализе, наибольшая относительная концентрация мутантной формы V617F гена *JAK2* встречалась при классическом варианте заболевания и составляла 64,8%. При анемическом и тромбоцитемическом вариантах относительная концентрация мутантной формы V617F гена *JAK2* по отношению к нормальной составила 57,9% и 54%. При эритроцитемическом и тромбоцитопеническом вариантах болезни выявлено 30% мутантной формы V617F гена *JAK2*. Возможно, количественное определение мутантной формы V617F гена *JAK2* может служить основанием для определения степени фиброза в костном мозге и селезенки при ПМФ, что требует дальнейшего изучения. Качество жизни больных ПМФ до начала цитостатической терапии и лечения