

Экстрamedулярные рецидивы после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток и трансфузий лимфоцитов донора

Л.А. Кузьмина, Л.С. Любимова, Л.П. Менделеева, Е.И. Желнова, Н.А. Петинати, Р.Ф. Богданов, В.А. Васильева, Т.В. Гапонова, И.Б. Капланская, И.Э. Костина, В.С. Шавлохов, О.Е. Грибанова, Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

РЕФЕРАТ

Extramedullary relapses after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusion

L.A. Kuzmina, L.S. Lubimova, L.P. Mendeleeva, E.I. Zhelnova, N.A. Petinati, R.F. Bogdanov, V.A. Vasileva, T.V. Gaponova, I.B. Kaplanskaya, I.E. Kostina, V.S. Shavlochov, E.O. Gribanova, T.N. Obukhova, E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko

SUMMARY

The aim of the study was to investigate the frequency and the time of extramedullary relapses development after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and donor lymphocyte infusion (DLI) and to find the optimal treatment. 48 patients (35 — acute leukemia, 8 — chronic leukemia, 5 — myelodysplastic syndrome) after allo-HSCT performed during 2007–2010 were included. The median age was 32 (19–63) years, male/female — 24/24. In 44 cases donors were HLA-identical siblings, in 3 cases — syngeneic, in 1 case donor was 2 HLA-antigen incompatible. Conditioning regimen was myeloablative in 36 cases, nonmyeloablative in 14 cases. Median follow-up was 27 (8–45) months. 35 of 48 patients (72,9%) are alive for the moment. The mortality was 27,1% (13 patients). The main mortality cause was relapse, diagnosed only in patients with acute myeloid leukemia (AML) (in 48% of patients with AML). It is important to note, that most patients with relapses received allo-HSCT in resistant/relapsed leukemia or in II remission. Extramedullary relapses, including isolated CNS relapses, were diagnosed in 15% patients. More than a half of these relapses developed during or after bone marrow relapse. Median time between allo-HSCT and diagnosis of extramedullary relapse was 8 months. No signs of the disease were registered after isolated CNS relapses. In patients with granulocytic sarcoma effects were achieved only after chemotherapy with or without radiotherapy.

Keywords: extramedullary relapses, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, donor lymphocyte infusion, acute myeloid leukemia.

Russian Hematology Scientific Center, Ministry of Health, Moscow

Контакты: kuzlara@rambler.ru

Принято в печать: 10 октября 2011 г.

Цель исследования — изучить частоту и сроки развития экстрамедулярных рецидивов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и трансфузий лимфоцитов донора, а также разработать оптимальную тактику их лечения. В анализ включено 48 пациентов после аллогенной ТГСК (35 — с острыми лейкозами, 8 — с хроническим миелолейкозом, 5 — с миелодиспластическим синдромом). Медиана возраста больных составила 32 года (диапазон 19–63 года), число мужчин и женщин было одинаковым — по 24. Донорами для больных в большинстве случаев (44) были HLA-идентичные сиблинги, в 3 случаях выполнена сингенная ТГСК, у 1 больного отмечалась несовместимость по двум антигенам I класса МНС. Миелоаблативный режим кондиционирования применяли в 36 случаях. 14 ТГСК были выполнены после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности. Срок наблюдения за пациентами после трансплантации составил 8–45 мес. (медиана 27 мес.). Из 48 больных в настоящее время живы 35 (72,9%). Летальность составила 27,1%. Основной причиной смерти пациентов были рецидивы заболевания, которые диагностированы только у пациентов с острыми миелоидными лейкозами (48% больных ОМЛ). Важно отметить, что у большинства пациентов с рецидивами ТГСК была выполнена на фоне резистентного течения или во второй ремиссии заболевания. Экстрamedулярные рецидивы, в т. ч. изолированный нейролейкоз, развились у 15% больных. Более чем у половины из этих больных экстрамедулярные поражения были зарегистрированы на фоне костномозгового рецидива заболевания или развились после его лечения. Медиана времени возникновения экстрамедулярных рецидивов составила 8 мес. После лечения изолированного нейролейкоза рецидивов в дальнейшем не было. При терапии гранулоцитарной саркомы положительный эффект был достигнут только у пациентов, которым была проведена полихимиотерапия без или в сочетании с лучевой терапией.

Ключевые слова:

экстрamedулярные рецидивы, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, трансфузии лимфоцитов донора, острый миелоидный лейкоз.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование режимов кондиционирования, сопроводительной и антибиотикотерапии, разработка новых протоколов лечения острой и хронической

реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (ТГСК) позволили снизить процент ранней летальности и, соответственно, улучшить общую и безрецидивную вы-

живаемость. Необходимо отметить, что важное значение для высокой эффективности ТГСК имеет также адекватная полихимиотерапия (ПХТ) до ТГСК и срок ее проведения [1]. Однако многие проблемы в настоящее время остаются неразрешенными, и одна из них — экстрамедуллярные рецидивы (ЭМР) после ТГСК. По данным литературы, изолированные ЭМР после аллогенной ТГСК чаще развиваются у пациентов с острыми миелоидными (ОМЛ) или лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) [2–4], реже — у пациентов с миелодиспластическими синдромами (МДС) и хроническим миелолейкозом (ХМЛ) [5]. Встречаются только единичные описания развития изолированных ЭМР у больных после аутологичной ТГСК [3].

По данным европейской группы по ТГСК, которые были опубликованы в 1996 г., у больных ОМЛ после ТГСК изолированные ЭМР (так называемая гранулоцитарная, миелоидная саркома, хлорома) развивались в 0,65 % случаев, а в группе ХМЛ/МДС — в 0,22 % [6]. Однако в последующие годы появились публикации, в которых показано, что ЭМР после аллогенной ТГСК диагностируют гораздо чаще — у 10–20 % длительно живущих пациентов [4, 5]. Эти разногласия, вероятно, связаны с улучшением выживаемости больных после ТГСК в последние годы и с появлением новых методов терапии костномозговых рецидивов (КМР).

Вероятность развития рецидива с поражением ЦНС после ТГСК составляет 13 % для больных ОЛЛ и 2 % для больных ОМЛ [7].

Медиана времени до развития КМР после аллогенной ТГСК составляет 6,1 мес., ЭМР — 13,5 мес. [4], рецидива с поражением ЦНС — 10 мес. для больных ОЛЛ и 5 мес. для больных ОМЛ [7].

Важно отметить, что наличие у пациента РТПХ не всегда служит препятствием для развития ЭМР [8].

К факторам риска изолированного ЭМР у больных острыми лейкозами после аллогенной ТГСК относят возраст моложе 18 лет в момент диагностики заболевания, монобластный и миеломонобластный варианты заболевания по FAB-классификации, наличие экстрамедуллярных очагов до ТГСК, некоторые хромосомные аберрации, в т. ч. +8, t(9;22), t(8;21), t(15;17), inv(16), а также выполнение ТГСК у больных с рецидивами и резистентными формами заболевания [9]. При использовании режимов кондиционирования, включающих бусульфан, ЭМР развиваются чаще, чем при тотальном облучении [10]. Кроме того, у пациентов с ЭМР был выявлен более высокий уровень экспрессии гена *WT1* в клетках крови в сравнении с костным мозгом [11]. Также чаще определялась экспрессия CD56, характерная для НК-клеток, на бластных клетках, при этом зарегистрировано увеличение частоты кожных поражений [12].

Локализация ЭМР может быть самой разнообразной. Описаны поражения головного, спинного мозга, паравerteбральной клетчатки, органов головы, шеи, желудочно-кишечного, урогенитального трактов, а также молочных желез, печени, поджелудочной железы, кожи, плевры, перикарда, брюшины и других органов [4, 13, 14].

Механизм развития экстрамедуллярных очагов остается неясным. Предполагают, что в костном мозге количество цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺ выше, чем в других тканях организма [15]. Определенную роль, возможно, играет ограниченное проникновение антилейкозных Т-клеток в ткани (T-cell homing) [16]. Лейкозные клетки способны использовать тканевые фибробласты в качестве «ниши», что было показано *in vitro* на клеточных линиях гранулоцитарной саркомы [17]. Кроме того, считают, что на поверхности опухолевых клеток образуются структуры («инвадосомы»), состоящие из интегринов, матриксных металлопротеиназ

(ММП) и других белков, которые обеспечивают проникновение бластных клеток в ткани [18].

Стандартная терапия ЭМР пока не разработана. Применяют различные подходы для лечения таких пациентов: разные схемы ПХТ, в т. ч. высокодозной, повторные трансплантации гемопоэтических клеток, трансфузии лимфоцитов донора, используют локальную лучевую терапию [5]. В последние годы появились публикации о применении азациитидина, а также моноклональных антител (анти-CD33) для лечения ЭМР после ТГСК [19–21]. Однако все перечисленные выше подходы часто оказываются малоэффективными, а высокодозная химиотерапия и повторная ТГСК нередко сопровождаются тяжелыми токсическими осложнениями и высокой летальностью. Именно поэтому важен поиск новых методов лечения, в т. ч. новых препаратов, которые могли бы блокировать структуры, обеспечивающие проникновение опухолевых клеток в ткани путем разрыва соединений ММП-9 и интегринов на поверхности опухолевых клеток [18].

В последние годы проблема лечения ЭМР стала весьма актуальной и для нашей клиники, поскольку число таких рецидивов после ТГСК значительно возросло. В связи с этим были поставлены задачи изучить частоту и срок развития ЭМР после ТГСК и трансфузий лимфоцитов донора, а также попытаться разработать оптимальную тактику терапии ЭМР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С октября 2007 г. по декабрь 2010 г. в отделении трансплантации костного мозга Гематологического научного центра было выполнено 50 ТГСК у 48 больных. 2 пациентам проведены повторные ТГСК вследствие несостоятельности/отторжения трансплантата. Медиана возраста больных на момент трансплантации составила 32 года (диапазон 19–63 года), соотношение мужчин и женщин 1:1. Среди больных преобладали пациенты с ОМЛ — 27. Диагноз ОЛЛ установлен у 8 больных, ХМЛ — у 8, МДС — у 5. Донорами для больных в большинстве случаев были HLA-идентичные сиблинги — 44, в 3 случаях — однойцовые близнецы, у 1 больного отмечалась несовместимость по двум антигенам I класса МНС. Миелоаблативный режим кондиционирования (бусульфан 16 мг/кг, циклофосфамид 120 мг/кг) применяли в 36 случаях. 14 ТГСК были выполнены после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности, в большинстве случаев с использованием анти-тимоцитарного глобулина 40 мг/кг, флударабина 180 мг/м², бусульфана 8 мг/кг. С целью профилактики РТПХ использовали метотрексат, циклоспорин, преднизолон, микофенолата мофетил, кроме того, у части пациентов применяли полипотентные мезенхимные стромальные клетки.

Терапию рецидивов после ТГСК у большинства пациентов проводили с использованием протокола трансфузий донорских лимфоцитов (ТДЛ) после курса ПХТ. Первую трансфузию выполняли на 12–14-й день после курса химиотерапии (в период агранулоцитоза) в приблизительной дозе 1×10^6 клеток CD3 с эскалацией дозы лимфоцитов каждые 2 нед. Второе введение проводили в дозе 1×10^7 клеток CD3, третье — 1×10^8 . После ТДЛ вводили 6 000 000 ЕД интерлейкина-2 (ИЛ-2). ТДЛ прекращали после достижения клинко-гематологической и/или молекулярной ремиссии либо при возникновении острой РТПХ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 48 больных в настоящее время живы 35 (72,9 %). Срок наблюдения за ними составляет 8–45 мес. (медиана 27 мес.). Летальность составила 27,1 % ($n = 13$). Основной причи-

ной смерти пациентов были рецидивы заболевания ($n = 7$). 4 пациента умерли от несостоятельности/отторжения трансплантата в разный срок после ТГСК (у 3 больных был диагноз МДС, у 1 — ОМЛ). От инфекционных осложнений на фоне РТПХ умерло только 2 пациента через 6 и 8 мес. после ТГСК соответственно. Таким образом, рецидивы заболевания после ТГСК стали одной из основных причин смерти пациентов.

Важно отметить, что большинство пациентов с рецидивами после ТГСК изначально имели крайне неблагоприятный прогноз заболевания. У 4 из 13 больных кондиционирование проводилось на фоне резистентности/рецидива заболевания, у 3 пациентов трансплантация выполнена во второй ремиссии ОМЛ. Кроме того, у 3 больных из этой группы был диагностирован ОМЛ, связанный с терапией (в 1 случае после лечения лимфомы Ходжкина, во 2 — рака щитовидной железы, в 3 — после терапии ОЛЛ).

При этом все рецидивы заболевания были диагностированы только у пациентов с ОМЛ. У 13 (50%) из 26 больных ОМЛ, у которых отмечено восстановление донорского кроветворения, в разный срок после ТГСК отмечены рецидивы заболевания. Только КМР после ТГСК были диагностированы у 8 пациентов, у 2 больных одновременно выявлено сочетанное поражение (КМР + ЭМР), у 2 — изолированный нейролейкоз. Классический изолированный ЭМР (гранулоцитарная саркома без вовлечения костного мозга) был диагностирован только у 1 пациента: бластная инфильтрация подвздошной, поясничной мышц, жировой клетчатки малого таза с последующим развитием нейролейкоза. Время возникновения и эффективность лечения показаны в табл. 1.

2 пациентам с рецидивами заболевания после аллогенной ТГСК (1 — с КМР, 1 — с сочетанным КМР + ЭМР) лечение проведено по месту жительства. Известно, что оба они умерли. Остальным больным лечение рецидивов после ТГСК проведено в отделении трансплантации костного мозга Гематологического научного центра.

Как указывалось ранее, у 2 больных был диагностирован изолированный нейролейкоз в ранний срок после трансплантации (через 1 и 3 мес.); им проводили стандартное лечение: неоднократные люмбальные пункции с интратекальным введением препаратов (метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг). Ликвор был полностью санирован. В дальнейшем люмбальные пункции с интратекальным введением препаратов выполняли 1 раз в 3 мес. Повторных рецидивов не было при сроке наблюдения за больными после ТГСК 10 и 16 мес. (через 9 и 13 мес. после диагностики изолированного нейролейкоза).

Что касается результатов терапии остальных пациентов с рецидивами после ТГСК, то у них лечение не было столь успешным. Из остальных 8 пациентов с вовлечением костного мозга (как упоминалось ранее, 2 больным лечение проводили по месту жительства) одному проводили терапию малыми дозами цитарабина,

ремиссия не была достигнута; 7 пациентам в отделении выполнена химиотерапия в сочетании с ТДЛ и введением ИЛ-2. В большинстве случаев (5 больных) проводили курс ПХТ «7+3» с идарубицином (цитарабин 200 мг/м²/сут в течение 7 дней, идарубицин 12 мг/м² в течение 3 дней), в 1 случае (у пациента с КМР и ЭМР — «7+3» с митоксантроном (цитарабин 200 мг/м²/сут в течение 7 дней, митоксантрон 10 мг/м² в течение 3 дней). У 1 пациента ТДЛ выполнена после курса терапии децитабином (20 мг/м² в течение 5 дней). В период миелотоксического агранулоцитоза после химиотерапии у 7 пациентов проводили ТДЛ в сочетании с ИЛ-2. Всего было выполнено 2–5 ТДЛ каждому пациенту.

В результате лечения у 5 из 8 больных была достигнута ремиссия, к сожалению, непродолжительная. У 2 из 5 больных развился повторный КМР через 3 и 7 мес. после завершения ТДЛ соответственно. У остальных 3 пациентов на фоне костномозговой ремиссии заболевания были констатированы ЭМР через 3, 4 и 9 мес. после развития КМР. К моменту завершения анализа из 10 больных с наличием КМР после ТГСК живы только 3 пациента (у 1 — ремиссия заболевания, у 1 — ЭМР при костномозговой ремиссии, у 1 — отсутствие костномозговой ремиссии), всем им проводят химиотерапию по настоящее время.

Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании у 3 больных развились ЭМР или отмечено появление новых очагов после ТДЛ, которые были выполнены для лечения КМР либо сочетанного КМР + ЭМР.

Ниже приводим описание клинического случая развития изолированного ЭМР после ТГСК.

Пациентка А., 33 года, в апреле 2008 г. был установлен диагноз острого миеломонобластного лейкоза (M4-вариант по FAB-классификации), в дебюте заболевания отмечалась значительная гиперплазия десен. Проводилось лечение по программе «7+3» с 2 курсами НАМ, курсом цитарабина в высоких дозах. Ремиссия была достигнута после второго курса ПХТ. 24.10.2008 г. после кондиционирования в режиме бусульфана (16 мг/кг) + циклофосфамида (120 мг/кг) была выполнена аллогенная трансплантация костного мозга от HLA-идентичного MLC-ареактивного донора (родная сестра). Профилактику острой РТПХ проводили метотрексатом, циклоспорином, вводили мезенхимные полипотентные стромальные клетки донора костного мозга.

В течение 8 мес. после ТГСК сохранялась клинико-гематологическая ремиссия заболевания, был констатирован полный донорский химеризм. В июле 2009 г. через 9 мес. после ТГСК на основании изменений биохимического анализа крови (повышение активности щелочной фосфатазы), гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата печени был установлен диагноз хронической РТПХ, была начата терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг (60 мг/сут).

Практически одновременно появились жалобы на боль в правой ноге, отечность ноги. При компьютерной

Таблица 1. Первые рецидивы после аллогенной ТГСК

	Число пациентов	Время возникновения, мес.	Терапия	Число живых пациентов на момент анализа
КМР	8	+1 ... +14	Неизвестна — 1 ХТ — 1 ХТ + ТДЛ — 6	2
Сочетанный КМР + ЭМР	2	+4,5 ... +12	Неизвестна — 1 ХТ + ТДЛ — 1	1
Изолированный нейролейкоз	2	+1 ... +4	Интратекальное введение цитостатиков	2
Изолированный ЭМР	1	+8	ХТ — 1	1

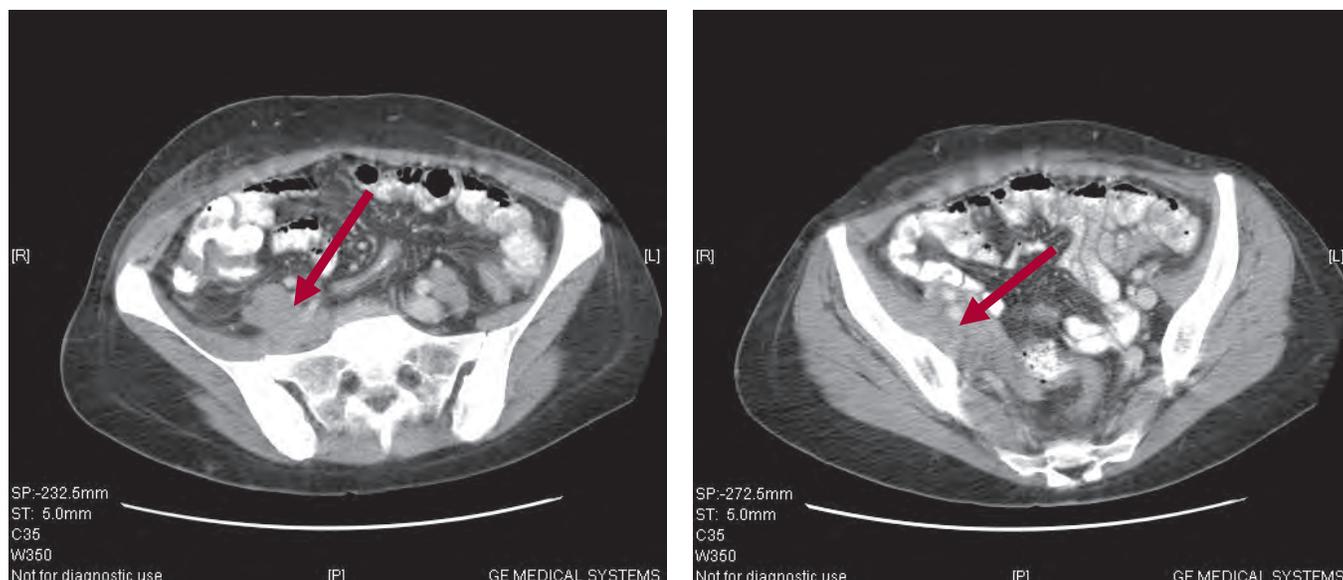


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости

томографии (КТ) в правой подвздошно-поясничной области обнаружены увеличенные лимфоузлы размером до 26,4 мм, частично сливающиеся между собой, с частичным сдавлением внутренней подвздошной вены и единичные наружные подвздошные лимфоузлы размером до 14,8 мм. При повторной КТ книзу от правой поясничной мышцы стало определяться мягкотканное образование с поперечным размером до 36,2 × 20,2 мм (рис. 1).

В сентябре 2009 г. была выполнена лапаротомия с биопсией подвздошного лимфоузла, правой поясничной мышцы и жировой клетчатки. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях правой поясничной мышцы и жировой ткани выявлена массивная миеломонобластная специфическая инфильтрация (рис. 2). Был диагностирован изолированный ЭМР.

При этом по результатам исследования костного мозга было установлено, что у больной сохранялась клинко-гематологическая и молекулярная ремиссия. Был проведен курс «7+3» с идарубицином. После курса ПХТ отмечена регрессия экстрамедуллярного поражения правых поясничной и подвздошной мышц, уменьшение болевого симптома.

Вместе с тем сохранялась клиника хронической РТПХ. Одновременно с ПХТ проводили иммуносупрессивную терапию преднизолоном, а затем — азатиоприном. В связи с РТПХ ТДЛ не проводили.

В апреле 2010 г. на основании обнаружения в ликворе цитоза (4320/3) с 90 % бластов был диагностирован

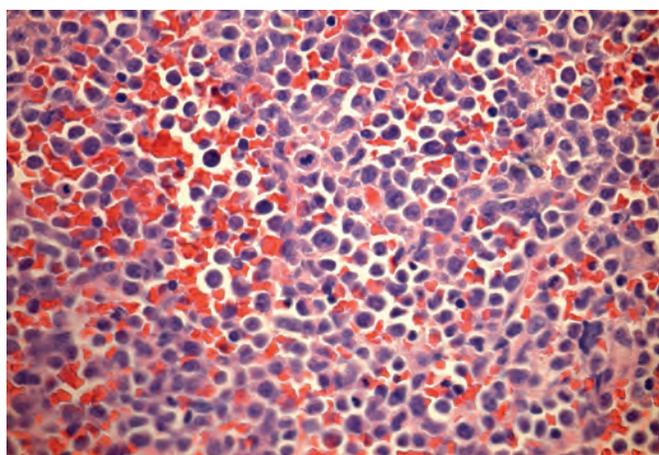


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

нейролейкоз. По-прежнему сохранялась клинко-гематологическая, молекулярная ремиссия по результатам исследования костного мозга. Было выполнено 9 люмбальных пункций с интратекальным введением цитостатиков (метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг), 2 из них — после санации ликвора.

Пациентка жива через 2,5 года после трансплантации без признаков рецидива заболевания. В связи с хронической РТПХ (экстенсивная форма) продолжается иммуносупрессивная терапия.

Таким образом, этот случай продемонстрировал необходимость проведения диагностических мероприятий у пациентов с подозрением на ЭМР, а также эффективность ПХТ у таких больных.

Как было уже указано ранее, еще у 3 пациентов развились ЭМР на фоне костномозговой ремиссии, достигнутой после ТДЛ в сочетании с химиотерапией. Всем им проведено лечение по разным схемам. В 1 случае использовали курсы ПХТ в сочетании с локальной лучевой терапией, во втором — курсы терапии децитабином в сочетании с ТДЛ. В третьем случае выполнена только локальная лучевая терапия.

В настоящее время из 4 больных, которым проведено лечение гранулоцитарной саркомы в отделении (1 — с изолированным ЭМР, 3 — с ЭМР после ТДЛ), живы 2 пациента, причем у второго отмечается рецидивирующее течение экстрамедуллярных поражений.

Сводные данные о пациентах с ЭМР, за исключением пациентов с изолированным нейролейкозом, которым проводилось лечение в нашем отделении, представлены в табл. 2.

Важно отметить, что почти у половины пациентов КМР и ЭМР развились на фоне острой или хронической РТПХ (табл. 3). Как видно из представленных данных, у пациентов без РТПХ рецидивы диагностировали чаще (КМР — у 29 % больных, ЭМР — у 14,2 %), чем у больных с РТПХ (15 и 7,4 % соответственно). Однако развитие РТПХ не связано напрямую с феноменом «трансплантат против лейкоза».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение отметим, что в нашем исследовании у 15 % больных в разный срок после трансплантации были диагностированы ЭМР, включая и нейролейкоз. Все рецидивы развились только у пациентов с ОМЛ. Экстрамедуллярные поражения диагностированы у 53 % (7 из 13) больных

Таблица 2. Характеристика пациентов с экстрамедуллярными рецидивами после ТГСК и трансфузий донорских лимфоцитов

Возраст, лет	Пол	Ремиссия в момент ТГСК	Диагноз, цитогенетические нарушения	Время до рецидива, мес.		Очаг экстрамедуллярного поражения	Лечение ЭМР	Состояние в настоящее время
				КМР	ЭМР			
33	Ж	Есть	ОММЛ, 1-я ремиссия; цитогенетические нарушения не выявлены	Поражения не было	8	Правые поясничная и подвздошная мышцы, жировая клетчатка малого таза	«7+3» с идарубицином	Жива без признаков рецидива 35 мес. после ТГСК
44	М	Есть	Вторичный ОММЛ, 1-я ремиссия; del11	4,5	4,5	Лейкемиды на коже, подкожная жировая клетчатка, яичко	«7+3» с митоксантроном, ТДЛ, локальная лучевая терапия	Жив, прогрессия экстрамедуллярных поражений, 19 мес. после ТГСК
25	М	Есть	ОМЛ, 1-я ремиссия; der(5), t(5;17), t(8;21), t(16;19)	9	12	Подкожная жировая клетчатка	Децитабин, ТДЛ	Умер через 17 мес. после ТГСК
51	Ж	Нет	ОМЛ из МДС, резистентная форма; t(3;3)	4	12	Молочные железы, подкожная жировая клетчатка, мышца, выпрямляющая позвоночник, ягодичные мышцы	Локальная лучевая терапия	Умерла через 16 мес. после ТГСК

ОММЛ — острый миелонобластный лейкоз.

Таблица 3. Частота развития рецидивов у пациентов после аллогенной ТГСК в зависимости от наличия РТПХ

РТПХ	Число пациентов	КМР	ЭМР (в т. ч. после КМР или + КМР)	Нейролейкоз
Есть	27	4 (15%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)
Нет	21	6 (29%)	3 (14,2%)	1 (4,7%)

с рецидивами после ТГСК. У одного ЭМР диагностированы на фоне КМР, у другого пациента вначале отмечался сочетанный КМР + ЭМР, а после проведенной терапии выявлено рецидивирующее течение экстрамедуллярных поражений на фоне костномозговой ремиссии. Еще у 2 пациентов ЭМР развились после успешного лечения КМР. У 2 больных был установлен диагноз изолированного нейролейкоза, у 1 — классический изолированный ЭМР. Медиана возникновения ЭМР у наших пациентов составила 8 мес.

У 4 больных с ЭМР была диагностирована РТПХ и на разных этапах ТГСК проводилась иммуносупрессивная терапия. Оценивая результаты лечения изолированного нейролейкоза, отметим хорошие длительные эффекты. Схемы лечения пациентов с гранулоцитарной саркомой в настоящее время не разработаны. Учитывая относительно небольшое число больных, а также тот факт, что у них применяли различные методы терапии, трудно в настоящее время оценить эффективность лечения. Однако положительный эффект был достигнут только у пациентов, которым была проведена ПХТ или ПХТ в сочетании с лучевой терапией. Лечение децитабином и применение только локальной лучевой терапии оказались менее эффективными.

В заключение хочется еще раз подчеркнуть значительное увеличение экстрамедуллярных поражений, особенно у пациентов после ТДЛ. Только при лечении нейролейкоза достигнуты хорошие длительные эффекты. Терапия ЭМР в настоящее время не разработана, и проблема их лечения требует дальнейшего изучения и проведения научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Любимова Л.С., Савченко В.Г., Менделеева Л.П. и др. Эффективность трансплантации аллогенного костного мозга у больных острыми лейкозами в полной ремиссии и хроническим миелолейкозом в хронической фазе. Тер. арх. 1999; 7: 27–32.
 2. Slesarchuk O., Kulagin A., Semenova E. et al. Treatment efficacy and prognosis in patients with extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2011; 96(s2): 586.
 3. Potenza L., Luppi M., Riva G. et al. Isolated extramedullary relapse after autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia: case report and review of the literature. Am. J. Hematol. 2006; 81: 45–50.

4. Lee K.H., Lee J.H., Choi S.J. et al. Bone Marrow vs extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical course. Bone Marrow Transplant. 2003; 32: 835–42.
 5. Clarc W.B., Strickland S.A., Barrett A.J., Savani B.N. Extramedullary relapses after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Haematologica 2010; 95(6): 860–3.
 6. Bekassy A.N., Hermans J., Gorin N.C., Gratwohl A. Granulocytic sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective European multicenter survey. Acute and Chronic Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 1996; 17(5): 801–8.
 7. Thompson C.B., Sanders J.E., Thomas D.E. et al. The risk of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia. Blood 1986; 67: 195–9.
 8. Lee K.H., Choi S.J., Lee J.H. et al. Anti-leukemic effect of graft-versus-host disease on bone marrow and extramedullary relapses in acute leukemia. Haematologica 2005; 90: 1380–8.
 9. Harris A.C., Mageneau J., Braun T. et al. Extramedullary relapse in acute leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. Biol. Blood Marrow Transplant. 2010; 16(2 Suppl. 1): S177–8.
 10. Blaise D., Maraninchi D., Archimbaud E. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-cytoxan versus cytoxan-total body irradiation as preparative regimen: a report from the Group d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. Blood 1992; 79: 2578–82.
 11. Yoshihara S., Tamaki H., Ikegame K. et al. Early prediction of extramedullary relapse of leukemia following allogeneic stem cell transplantation using the WT1 transcript assay. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006; 12(2 Suppl. 1): 86.
 12. Kuwabara H., Nagai M., Yamaoka G. et al. Specific skin manifestations in CD56 positive acute myeloid leukemia. J. Cutan. Pathol. 1999; 26(1): 1–5.
 13. Schafer H., Bader P., Kaiserling E. et al. Extramedullary relapses at uncommon sites after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2000; 26: 1133–4.
 14. Au W.Y., Lie A.K.W., Liang R., Kwong Y.L. Isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999; 24: 1137–40.
 15. Chong G., Byrnes G., Szer J., Grigg A. Extramedullary relapse after allogeneic bone marrow transplantation for haematological malignancy. Bone Marrow Transplant. 2000; 26(9): 1011–5.
 16. Sackstein R. A Revision of Billingham's tenets: the central role of lymphocyte migration in acute graft-versus-host disease. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 2–8.
 17. Kobayashi M., Imamura M., Soga R. et al. Establishment of a novel granulocytic sarcoma cell line which can adhere to dermal fibroblasts from a patients with granulocytic sarcoma in dermal tissues and myelofibrosis. Br. J. Haematol. 1992; 82(1): 26–31.
 18. Stefanidakis M., Karjalainen K., Jaalouk D. et al. Role of leukemia cell invadosome in extramedullary infiltration. Blood 2009; 114: 3008–17.
 19. Jabbour E., Giralt S., Kantarjian H. et al. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. Cancer 2009; 115(9): 1899–905.
 20. Ando T., Mitani N., Matsunaga K. et al. Gemtuzumab ozogamicin therapy for isolated extramedullary AML relapse after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Exp. Med. 2010; 220: 121–6.
 21. Owonikoko T., Agha M., Balassanian R. et al. Gemtuzumab therapy for isolated extramedullary AML relapse following allogeneic stem-cell transplant. Nat. Clin. Pract. Oncol. 2007; 4(8): 491–5.