

## Материалы XIII Российского онкологического конгресса. «Гемобластозы» (Москва, ноябрь 2009 г.)

Подготовил канд. мед. наук. А.Д. Ширин

С 17 по 19 ноября 2009 г. в Москве прошел XII Российский онкологический конгресс. Гематологическая секция «Редкие варианты острых лейкозов и миелодиспластические синдромы» проводилась 18 ноября. Председателями секции были д-р мед наук, проф. Е. А. Османов и чл.-корр. РАМН, проф. В. Г. Савченко.

### Ph-ПОЗИТИВНЫЙ ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Д-р мед. наук, проф. М. А. Волкова

На Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз (Ph+ ОЛЛ) приходится 2–10 % у детей и 25–30 % у взрослых больных ОЛЛ. Его частота увеличивается с возрастом. Транслокация (9;22)(q34;q11), в результате которой образуется Ph-хромосома, является самой частой хромосомной абберацией при ОЛЛ взрослых.

Ph+ ОЛЛ почти исключительно встречается при В-клеточном ОЛЛ. В наших наблюдениях у всех больных с Ph+ ОЛЛ определен пре-В или пре-пре-В иммуновариант.

До самого недавнего времени Ph-позитивный ОЛЛ расценивался как вариант заболевания с очень плохим прогнозом. Частота ремиссий при Ph-позитивном ОЛЛ при интенсивной химиотерапии, по данным большинства публикаций, почти не отличается от таковой при ОЛЛ без хромосомных аббераций, однако до появления ингибиторов тирозинкиназ продолжительность полученных ремиссий была очень короткой, и лишь у 20 % больных не наблюдалось рецидива заболевания в течение первого года ремиссии. У большинства пациентов продолжительность полученных ремиссий составляла 9–16 мес.

Аллогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток в целом улучшила результаты терапии этого варианта острого лейкоза. В недавно появившейся работе G. G. Larot и со-



авт., подводящей итоги 20-летнего периода трансплантации, сообщаются результаты аллогенной трансплантации у 67 больных Ph+ ОЛЛ с медианой возраста 36 лет, из которых 49 больных были в первой ремиссии заболевания. Для пациентов, которым трансплантация была выполнена в первой полной ремиссии, 10-летняя общая выживаемость составила 54 % и снизилась до 29 % у пациентов, которым трансплантация была проведена не в первой полной ремиссии. Безрецидивная 10-летняя выживаемость составила соответственно 48 и 26 %, а смертность, не связанная с рецидивом заболева-

ния, — 31 % среди больных, получивших трансплантацию в первой полной ремиссии, и 54 % — не в первой.

В работе из Японии проанализированы результаты аллогенной трансплантации у 197 больных. Получены следующие результаты: 34 % 5-летней общей выживаемости для перенесших трансплантацию в первой полной ремиссии, 21 % — во второй и лишь 9 % — среди тех, кому трансплантация выполнялась в активный период болезни. Значительно лучшие результаты трансплантации достигнуты у детей. По данным 10 кооперативных групп, опубликованным с 1986 по 1996 г., касаю-

щимся лечению 326 детей с Ph+ ОЛЛ, ремиссии после этапа химиотерапии получены в 82 % случаев. Трансплантация была проведена 267 больным, 14 больных умерли от осложнений, связанных с процедурой. Расчетная 5-летняя выживаемость после трансплантации составила 72 %, безрецидивная — 65,8 %.

В 2008 г. опубликованы суммарные данные 14 групп и институтов о результатах трансплантации у 264 детей с Ph+ ОЛЛ. Результаты не различались достоверно в группах больных, получивших трансплантацию от родственного или неродственного донора. Безрецидивная выживаемость у пациентов после трансплантации превышала безрецидивную выживаемость у получавших только химиотерапию, но общая выживаемость в обеих группах была одинаковой за счет лучшего ответа на терапию при рецидиве у больных, получавших ранее только химиотерапию.

В том же году японская исследовательская группа, имея опыт трансплантации у 60 взрослых больных с Ph+ ОЛЛ, сообщила о 64%-й общей и 53%-й безрецидивной расчетной 3-летней выживаемости и отсутствии разницы в результатах при трансплантации от совместимого сиблинга, совместимого неродственного донора или использовании пуповинной крови.

Начало XXI в. ознаменовалось внедрением в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ, применение которых радикально изменило результаты терапии хронического миелолейкоза и, несколько меньше, Ph-позитивного ОЛЛ. Первым из препаратов — ингибиторов ABL-тирозинкиназы был иматиниб (Гливек). Вслед за иматинибом появились два других ингибитора тирозинкиназ — нилотиниб и дазатиниб.

Первые клинические исследования эффективности иматиниба при Ph+ ОЛЛ были проведены у больных с рецидивами после химиотерапии и у больных, рефрактерных к химиотерапии. В одной из первых работ лечение иматинибом получило 46 больных. Достигнуто 60 % ремиссий, из них 19 % — полных, однако продолжительность ремиссий в среднем составила 2,2 мес., а продолжительность жизни больных — 4,9 мес. После достижения ремиссии всем больным планировалось провести трансплантацию стволовых кроветворных клеток, однако у части больных ко времени трансплантации вновь развился рецидив заболевания. Трансплантация была выполнена 22 пациентам, смертность, непосредственно связан-

ная с процедурой, составила 36 %. После трансплантации у 18 больных была достигнута полная ремиссия, однако 3 больных умерли до полного восстановления кроветворения, у 7 в среднем через 5,2 мес. после трансплантации вновь развился рецидив. Только 7 больных ко времени публикации работы оставались в ремиссии от 1,7 до 23,8 мес. В результате нескольких проведенных исследований стало очевидным, что общая частота ремиссий при лечении Ph+ ОЛЛ иматинибом составляет не более 29 %, а их продолжительность — в среднем 2 мес.

После того, как было установлено, что с помощью монотерапии иматинибом при Ph+ ОЛЛ не удается добиться длительной ремиссии, были исследованы возможности сочетания иматиниба и химиотерапии. К настоящему времени опубликовано несколько сообщений, в которых иматиниб применялся либо поочередно с химиотерапией, либо одновременно.

Первая работа, в которой иматиниб назначался одновременно с химиотерапией (программа Hyper-CVAD), была выполнена в M.D. Anderson Cancer Center (Хьюстон, США). В конце 2008 г. авторы сообщили о применении этого режима терапии у 54 больных с Ph+ ОЛЛ, самому старшему из которых было 84 года. Общая 3-летняя выживаемость составила 84 % в группе пациентов, у которых была получена молекулярная ремиссия, и 64 % — у пациентов без молекулярной ремиссии. При использовании режима, основанного на применении аспарагиназы в сочетании с иматинибом, полные ремиссии были достигнуты у 95 %, 2-летняя безрецидивная выживаемость — у 59 %, общая — у 62 %. Включение в терапию иматиниба заметно улучшило результаты лечения пожилых больных с Ph+ ОЛЛ.

Объединенная франко-бельгийская группа включила иматиниб в протокол лечения 30 больных старше 55 лет. Химиотерапия состояла из метилпреднизолона, винкристина, даунорубицина, циклофосфана и цитозина-арабинозида с профилактикой нейролейкемии и поддерживающей терапией метотрексатом и 6-меркаптопурином. Блоки химиотерапии чередовались с блоками иматиниба в дозе 600 мг/сут в сочетании с метилпреднизолоном. Полные ремиссии были достигнуты у 72 % больных, что значительно превышало результаты, имевшиеся в группе исторического контроля, где к аналогичной химиотерапии добавлялся интерферон (29 %;  $p = 0,003$ ). Общая выживаемость в те-

чение года наблюдения составила в исследуемой группе 66 %, в контрольной — 43 % ( $p = 0,005$ ), 1-летняя безрецидивная выживаемость — 58 и 11 % соответственно ( $p = 0,0003$ ).

В настоящее время публикуются наблюдения, показывающие, что при Ph-позитивном варианте ОЛЛ рецидивы после трансплантации часты и назначение иматиниба после успешной аллогенной трансплантации способствует сохранению достигнутого эффекта. Применение ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения позволило у ряда больных преодолеть первичную или развивающуюся со временем резистентность к иматинибу. К настоящему времени опубликованы результаты применения дазатиниба при Ph+ ОЛЛ несколькими кооперированными группами. Высокая эффективность дазатиниба отмечена европейской кооперативной группой при лечении 22 больных с медианой возраста 71 год (61–83 года). Все больные получали терапию, включавшую дексаметазон, винкристин, аспарагиназу, метотрексат, цитарабин и 6-меркаптопурин. Дазатиниб назначался по 140 мг в день в течение всего периода индукции и по 100 мг в день попеременно с химиотерапией в течение периода консолидации и поддерживающей терапии. Полная гематологическая ремиссия достигнута у 95,2 % больных, у 33 % — молекулярная ремиссия. Высокие результаты получены в M.D. Anderson Cancer Center при сочетании дазатиниба и Hyper-CVAD. Лечение получили 28 больных с медианой возраста 52 года (21–79 лет), у 5 из них в момент установления диагноза была диагностирована нейролейкемия. Больные получали дазатиниб 100 мг/сут в первые 14 дней каждого цикла химиотерапии. После достижения полной ремиссии пациенты продолжали получать дазатиниб 100 мг/сут и ежемесячно винкристин и преднизолон на протяжении 2 лет ремиссии. После одного цикла указанной терапии у 26 (93 %) пациентов констатирована полная гематологическая ремиссия, у 21 (81 %) — полная цитогенетическая ремиссия. В среднем через 10 нед. от начала терапии у 50 % больных получена полная молекулярная ремиссия и у 18 % — большой молекулярный ответ. При медиане прослеженности, равной 10 мес., 21 пациент жив, 18 — в полной ремиссии.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время результаты показывают, что в терапии Ph-позитивного ОЛЛ применение ингибиторов тирозинкиназ рационально сочетать с химиотерапи-

ей с начала лечения. После достижения первой клинико-гематологической ремиссии больным моложе 50 лет показана трансплантация стволовых клеток, при отсутствии совместимого родственного донора — от

неродственного совместимого донора или аутологичная трансплантация, если в результате проведенного лечения удалось добиться молекулярной ремиссии. После проведенной трансплантации во избежание рецидива за-

болевания больной должен принимать иматиниб или дазатиниб в течение 1,5–2 лет. Это не гарантирует выздоровления при данном варианте лейкоза, но позволяет продлить жизнь большинству пациентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ Ph-ПОЗИТИВНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ ПО ПРОТОКОЛУ ГНЦ РАМН

Д-р мед. наук Е.Н. Паровичникова

В 2004 г. в рамках российского многоцентрового исследования по лечению острых лейкозов был инициирован протокол по терапии Ph-позитивных ОЛЛ с применением иматиниба в дозе 400 мг/сут на всех этапах химиотерапии. В первые годы исследования (до 2005 г. включительно) иматиниб применяли в период 4-недельной индукции, в течение 2 нед. во время курсов консолидации и поддерживающего лечения. С 2006 г. при той же схеме химиотерапии иматиниб применяли постоянно без перерывов, его дозу увеличивали до 600–800 мг, если не достигалась молекулярная ремиссия. Программа химиотерапии состояла из предфазы, в которой использовался преднизолон в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> в день, 4-недельной индукции, включавшей преднизолон ежедневно в той же дозе, рубомицин 45 мг/м<sup>2</sup> и винкристин 2 мг (в 1, 8, 15 и 29-й дни), двух курсов консолидации с использованием цитарабина в высоких дозах и метотрексата, а затем — либо трансплантации костного мозга (аллогенная или аутологичная), либо 2-летней поддерживающей терапии ротирующими курсами СОМР-СОАР-ИФН- $\alpha$  + АТРА.

В программу протокола ОЛЛ-Гливек на первых этапах исследования (до 2006 г.) было включено 7 больных из 6 гематологических центров, в дальнейшем в исследование до 2009 г. включены только больные из ГНЦ РАМН и один больной из другого центра. В общей сложности по протоколу пролечено 19 больных (13 из них — в ГНЦ РАМН): 9 женщин, 10 мужчин; медиана возраста составила 34 года, 18 больных с сопутствующим ОЛЛ, один — про-В-ОЛЛ. У всех больных диагноз Ph+ ОЛЛ доказан молекулярно-биологическим методом, в ГНЦ РАМН — подтвержден методом FISH. Процент достиже-

ния полной ремиссии высокий — 85 %, ранняя летальность составила 10 %. Следует отметить, что молекулярная ремиссия (исследования методом полимеразной реакции в реальном времени (RT-PCR), чувствительность 10<sup>-4</sup>) после второго курса консолидации достигается у 75 % больных, однако процент «качественных» молекулярных ремиссий (исследования методом RT-PCR, чувствительность 10<sup>-5</sup>) в 2 раза ниже. Кривые общей и безрецидивной выживаемости представлены на рис. 1 (больные ГНЦ РАМН) и рис. 2 (все больные) и со всей очевидностью демонстрируют, что долгосрочные результаты при применяемой программе химиотерапии в сочетании с иматинибом не столь оптимистичны. Хотелось бы также под-



черкнуть, что, несмотря на достижение молекулярных ремиссий, частота рецидивов на фоне химиотерапии высока и трансплантацию костного мозга следует рассматривать как необходимый этап лечения.

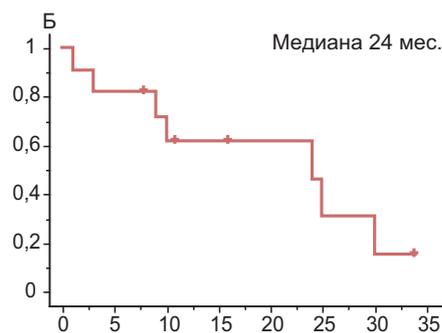
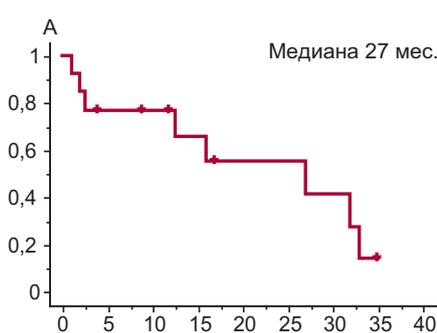


Рис. 1. Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных в ГНЦ РАМН

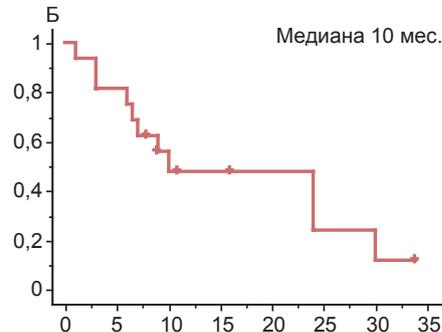
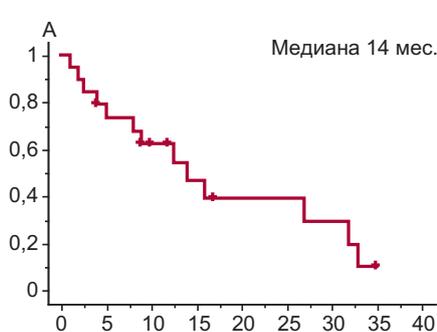


Рис. 2. Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость всех больных

## ВТОРИЧНЫЕ ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Канд. мед. наук А. Д. Ширин

Вторичные острые лейкозы, развивающиеся после химиотерапии и/или лучевой терапии, составляют около 10 % всех острых лейкозов. В большинстве случаев они представлены острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), характеризующимся неблагоприятным прогнозом. Вторичные ОЛЛ встречаются значительно реже. В литературе характеристика вторичных ОЛЛ ограничивается преимущественно описанием отдельных случаев. В классификациях ВОЗ 2001 и 2008 г. лишь указывается на существование вторичных ОЛЛ без описания их особенностей и частоты встречаемости (сообщается о случаях вторичных ОЛЛ с возникновением хромосомной аномалии  $t(4;11)(q21;q23)$  после предшествующего лечения больных ингибиторами топоизомеразы II).

По данным французских исследователей (Societe Francaise d'Oncologie Pediatric, 2003), за 17-летний период был выявлен 61 случай вторичных острых лейкозов и миелодиспластического синдрома (МДС). Вторичный ОЛЛ диагностирован у 8 больных.

Крупное исследование в этой области проведено группой GIMEMA (Италия), которая проанализировала 3934 наблюдения острых лейкозов (ОМЛ — 2964 больных, ОЛЛ — 901, бифенотипические острые лейкозы — 69). Число вторичных ОМЛ и ОЛЛ составило 179 и 21 соответственно. Однако ценность этой работы представляется сомнительной, поскольку химио- и/или лучевая терапия по поводу первых злокачественных опухолей была проведена 11 больным, у которых в дальнейшем развился ОЛЛ, а остальным осуществлялось только хирургическое лечение. Медиана времени от возникновения первой опухоли до диагностики вторичного ОЛЛ составила 27 мес. (диапазон 4–165 мес.). Медиана возраста больных вторичными ОЛЛ была достоверно выше, чем у больных первичными ОЛЛ (58 vs 40 лет;  $p < 0,001$ ). При вторичных ОЛЛ В-линейный иммунофенотип наблюдался у 20 пациентов с преобладанием пре-пре-В-иммуноподварианта, Т-линейный — у 1 пациента. Цитогенетическое исследование выявило  $t(4;11)(q21;q23)$  у 1 больного, которому ранее проводилась только лучевая терапия. Кроме того, у 3 больных был обнаружен Ph-позитивный ОЛЛ. У родственников Ph-позитивный ОЛЛ (родители, братья, сестры) пациен-

тов с вторичным ОЛЛ достоверно чаще встречались злокачественные опухоли по сравнению с таковыми у больных первичными ОЛЛ. В связи с тем, что почти 50 % пациентов с вторичными ОЛЛ не проводилась химио- и/или лучевая терапия, а у родственников наблюдались онкологические заболевания, авторы допускают возможность развития ОЛЛ как второй опухоли в результате наследственной предрасположенности.

В другом исследовании было проанализировано 511 пациентов с вторичными МДС и острыми лейкозами. У 77 больных обнаружены, по терминологии авторов, «редкие повторяющиеся» хромосомные аномалии (кроме  $11q23$ ,  $21q22$ ,  $inv(16)$ ,  $t(15;17)$ ). Среди этой выборки вторичные ОЛЛ диагностированы в 7 случаях, из них 5 с аномалией  $t(9;22)$ . Развитие вторичного Ph-позитивного ОЛЛ описано и другими авторами, но эти наблюдения крайне редки.

В работе S. Ishizawa и соавт. (2003) из 152 случаев В-линейного ОЛЛ 6 (4 %) были представлены вторичным ОЛЛ. Первыми опухолями, по поводу которых пациенты получали лечение, были рак молочной железы (2 случая), рак легкого (2 случая), лимфома Ходжкина (1 случай) и фолликулярная лимфома (1 случай). У всех этих больных наблюдался про-В-иммунофенотип (CD10-негативный) с высокой экспрессией CD15 и CD65, аномалией гена *MLL* при исследовании методом FISH. В 4 случаях выявлена транслокация  $(4;11)(q21;q23)$ .

Представляет интерес публикация J. Zupa и соавт. (2007), в которой описывается развитие 2 случаев вторичных ОЛЛ после терапии *de novo* ОЛЛ, поскольку большинство подобных случаев расценивается как рецидив ОЛЛ. В качестве диагностических критериев вторичных ОЛЛ авторы рассматривают: (А) отсутствие связи между клональностью первичного ОЛЛ и так называемого рецидива ОЛЛ; (В) существенные изменения иммунофенотипа и кариотипа, появление или исчезновение слитного гена. По мнению исследователей, диагноз вторичного ОЛЛ можно установить при наличии критерия А и по крайней мере 1 критерия группы В.

Кроме того, в литературе имеется описание развития ОЛЛ у 2 больных после лечения ОМЛ. Однако авторы публикации склонны рассматривать



эти случаи как вторые, а не вторичные опухоли, вероятно, из-за того, что вторые лейкозы развились через 1 и 10 лет соответственно. Имеется описание развития Т-линейного ОЛЛ после терапии (без АТРА) острого промиелоцитарного лейкоза. К моменту диагностики ОЛЛ транслокация  $(15;17)$  не определялась, как и слитный ген *PML/RARα*.

Группа исследователей из США попыталась систематизировать случаи (74 больных) вторичных ОЛЛ, представленных в литературе. Медиана возраста составила 33 года (диапазон 2–90 лет), первыми опухолями были солидные в 45 случаях (саркомы — 12, рак молочной железы — 11, прочие — 22) и гемобласты в 25 случаях (лимфома Ходжкина — 17, прочие — 8). В остальных 4 случаях химиотерапия или лучевое лечение проводились по поводу неопухолевых заболеваний. Лучевое лечение получили 65 % всех больных (в качестве единственного метода лечения — 4 больных), лечение ингибиторами топоизомеразы II проводилось в 64 % случаев, химиопрепараты из других групп применялись у 84 % пациентов. Были прослежены 56 из 74 больных, период наблюдения составил от 3 до 79 мес. На основании иммунофенотипа и/или цитогенетических исследований было выделено пять групп больных. Группа А была представлена 32 (43 %) пациентами с транслокацией  $11q23$  и/или реаранжировкой гена *MLL*, из них 23 (72 %) пациента имели про-В-иммунофенотип (CD19+, CD10–), 2 — пре-В, в 5 случаях иммунофенотип не сообщался. В 90 % случаев ранее применялись ингибиторы топоизомеразы II. Медиана времени от начала лечения первого заболевания до диагностики вторичного ОЛЛ в группе А была достоверно меньше по сравнению с остальными больными (21 и 60 мес. соответственно). Медиана об-

шей выживаемости составила 8 мес., 5-летняя выживаемость — 27 %. В группу В были отнесены 11 (14,8 %) больных с L3/«лейкемией Беркитта», во всех случаях наблюдались аномалии — t(8;14), t(8;22) или t(2;8). Больных с длительной продолжительностью жизни в этой группе не было. В группе С вошло 4 (5,4 %) больных с t(9;22). Группа D включала 4 (5,4 %) пациентов с T-линейным иммунофенотипом. Группу E составили остальные 23 (31 %) больных с пре-B-иммунофенотипом (CD19+, CD10+), из них с нормальным кариотипом — 21,7 %, с комплексными хромосомными перестройками — 21,7 %, у 56 % пациентов результаты цитогенетического исследования отсутствовали. Из 18 больных, получивших индукционную терапию в группе E, 9 остаются живы при медиане наблюдения от момента диагностики вторичного ОЛЛ 60 мес.

В данном докладе представлены 3 случая ОЛЛ, диагностированных в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, которые развились после лечения лимфомы Ходжкина (1 наблюдение) и рака молочной железы (2 наблюдения). Все больные получали терапию по программе лечения ОЛЛ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Больной Т. М., возраст к моменту диагностики ОЛЛ — 33 года. Время от начала лечения (химиолучевого) лимфомы Ходжкина до развития ОЛЛ — 6,8 года. В гемограмме число лейкоцитов составило  $17,45 \times 10^9/\text{л}$ , число бластных клеток — 71 %. В миелограмме число бластных клеток — 87,6 %, морфо-

цитохимические признаки бластов нечеткие, можно расценить как L или M0. Иммуноподвариант — про-B. Цитогенетическое исследование костного мозга не выявило изменения кариотипа. У больного получена полная ремиссия (ПР), продолжительность которой составила 63+ мес. Рецидивов ОЛЛ не было.

Больная М. Н., возраст к моменту диагностики ОЛЛ — 49 лет. Время от начала лечения (хирургическое, затем химиолучевое) рака молочной железы до развития ОЛЛ — 1 год. В гемограмме число лейкоцитов составило  $83,32 \times 10^9/\text{л}$ , число бластных клеток — 92 %. В миелограмме число бластных клеток — 92,4 %, морфоцитохимические признаки бластов: миелопероксидаза — 0 %, липиды — 0 %, неспецифическая эстераза — слабая реакция. Иммуноподвариант — про-B. Цитогенетическое исследование костного мозга не выявило изменений кариотипа. У больной получена ПР, продолжительность которой составила 10 мес., далее развился рецидив ОЛЛ. При лечении ОЛЛ одновременно использовался тамоксифен из-за отсутствия ремиссии первой опухоли. Терапия рецидива — без эффекта. В настоящее время больная продолжает получать паллиативную химиотерапию ОЛЛ.

Больная Ж. Н., возраст к моменту диагностики ОЛЛ — 41 год. Время от начала лечения (хирургическое, затем химиотерапия) рака молочной железы до развития ОЛЛ — 1,2 года. В гемограмме число лейкоцитов составило  $25,82 \times 10^9/\text{л}$ , число бласт-

ных клеток — 69 %. В миелограмме число бластных клеток — 83,6 %, морфоцитохимические признаки бластов: миелопероксидаза — 0 %, липиды — 0 %, ШИК-реакция положительная в 20 % клеток в виде гранул. Иммуноподвариант — про-B. Цитогенетическое исследование костного мозга выявило кариотип 46,XX, t(4;11)(q21;q23) [19] / 46,XX [1]. У больной получена ПР, продолжительность которой составила 18+ мес., рецидивов ОЛЛ не было. В настоящее время больная продолжает получать поддерживающую химиотерапию ОЛЛ.

Таким образом, остается открытым вопрос о возможности существования вторичных ОЛЛ (которые могут быть второй самостоятельной опухолью); вторичные ОЛЛ могут развиваться после химиотерапии и/или лучевого лечения солидных опухолей и гемобластозов; единое мнение о средней частоте обнаружения вторичных ОЛЛ и о периоде между началом химиотерапии и/или лучевого лечения первой опухоли и диагностикой ОЛЛ отсутствует; данные о зависимости возникновения вторичных ОЛЛ от возраста больных существенно различаются в разных исследованиях; вторичные ОЛЛ гетерогенны по клиническому течению, цитогенетическим и иммунофенотипическим характеристикам; при вторичных ОЛЛ часто наблюдается B-линейный иммунофенотип и транслокация (4;11)(q21;q23); больные вторичными ОЛЛ с аномалией 11q23 и/или реаранжировкой гена *MLL* характеризуются неблагоприятным прогнозом.

## МИЕЛОИДНЫЕ САРКОМЫ

Канд. мед. наук О. Ю. Баранова

Миелоидная саркома (МС) — редкое онкогематологическое заболевание, выделенное в классификации ВОЗ в отдельную нозологическую форму. В опухолевый процесс могут вовлекаться любые органы и ткани, при этом костный мозг остается интактным. МС может быть как первичной, так и проявлением рецидива острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

Первое сообщение об этом заболевании было сделано Virns в 1811 г. Он представил описание клинического наблюдения опухолевого поражения левой периорбитальной области. 30 годами позже King наблюдал сходные клинические проявления у 6-летнего ребенка и впервые использовал для описания этого заболевания тер-

мин «хлорома» из-за зеленой окраски опухолевых узлов, которые были обнаружены при секции. Первое предположение о взаимосвязи хлоромы и лейкоза было высказано Dock в 1904 г., который обнаружил инфильтрацию костного мозга и экстрамедуллярных очагов сходными по морфологии клетками. В 1912 г. после начала использования цитохимических реакций, в частности окраски на пероксидазу, была установлена миелоидная природа опухоли.

Свежий срез опухоли из-за большого количества миелопероксидазы (МРО), окисляющейся при соприкосновении с воздухом, имеет зеленую окраску, что послужило основанием для использования термина «хлоро-



ма». Однако в части случаев опухолевая ткань может не иметь характерного окрашивания. В этих случаях в литературе первоначально исполь-

зовался термин «миелобластома», а в 1966 г. Раппопорт ввел единый термин «гранулоцитарная саркома». В классификациях ВОЗ 2001 и 2008 гг. выделяется отдельная нозологическая форма, обозначенная термином «миелоидная саркома». В качестве синонимов используются термины «гранулоцитарная саркома» и «хлорома».

Нами проведен анализ клинической картины, течения и прогноза у пациентов с первичной МС, наблюдавшихся в РОНЦ РАМН на протяжении последнего десятилетия. У больных с экстрамедуллярными очагами без вовлечения костного мозга по данным исследования аспирата и трепанобиоптата костного мозга диагноз МС устанавливался на основании гистологического и иммуногистохимического исследования опухолевой ткани с использованием широкой панели моноклональных антител: к МРО, лизоциму, CD33, CD13, CD117, CD15, CD68, CD34, TdT, PG-M1.

С 2000 по 2010 г. в отделении наблюдался 121 больной ОМЛ. Среди них первичная МС диагностирована у 8 (6,6 %) больных, МС как проявление рецидива ОМЛ — у 2 (1,7 %). Средний возраст пациентов с первичной МС

составил 39 лет (диапазон 26–61 год), среди больных было 3 мужчин и 5 женщин. Локализация процесса была разнообразной: у 3 пациенток диагностировано поражение органов женской репродуктивной системы (влагалища и регионарных лимфоузлов — у 2 больных; матки, правого яичника и регионарных лимфоузлов — у 1 больной); массивное поражение мягких тканей левой надключичной, подключичной, подмышечной, лопаточной областей, регионарных лимфоузлов — 1 пациент; поражение большеберцовой кости слева с мягкотканым компонентом и регионарных лимфоузлов — 1 пациент; изолированное поражение шейно-надключичных лимфоузлов — 1 пациент; массивное поражение средостения, плевры, перикарда, легочной ткани, лимфоузлов средостения — 1 пациент. Одной больной в дебюте выполнены оперативные вмешательства по поводу острой тонкокишечной непроходимости и выявлено поражение тонкого кишечника и регионарных лимфоузлов.

Лечение проводилось по программам, разработанным для ОМЛ: индукция по схеме «3 + 7 + 7» (идарубицин — 12 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й день, Ага-С — 200 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1–7-й день, этопозид — 75 мг/м<sup>2</sup> в 1–7-й

день), 2 курса консолидации в режиме НAI (идарубицин — 12 мг/м<sup>2</sup> во 2-й и 4-й дни, Ага-С — 3 г/м<sup>2</sup>/сут каждые 12 ч в 1, 3 и 5-й дни); затем 4 курса «1 + 5 + 5» (идарубицин — 12 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, Ага-С — 200 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1–5-й день, этопозид — 75 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день). Всем больным выполнялись люмбальные пункции с интратекальным профилактическим введением цитостатиков. Двум больным проведена лучевая терапия на зоны поражения, одной больной — высокодозная химиотерапия и аутотрансплантация ГСК после 2 курсов химиотерапии в режиме НAI. Медиана наблюдения составила 16 мес., медианы общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) не достигнуты. Показатель 3-летней БРВ составил 67 %, рецидив отмечен у 1 больного (продолжительность ремиссий — от 1 до 39 мес.) На момент проведения исследования все пациенты живы (длительность ОВ — от 4+ мес. до 52+ мес.).

Таким образом, МС характеризуется разнообразием клинических проявлений. Интенсивная полихимиотерапия по схемам, разработанным для ОМЛ, позволяет получить обнадеживающие результаты терапии при этом заболевании.

## ХИМИО- И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

*Д-р мед. наук А.В. Попа*

С интенсификацией терапии за последние 20 лет достигнуты существенные успехи в лечении детского острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

Анализ результатов лечения детей с ОМЛ в ведущих странах показал, что количество полных ремиссий и выживаемость больных ОМЛ существенно возросли. Большинство неудач в лечении пациентов с ОМЛ связано с развитием рефрактерности опухолевых клеток к проводимой первоначальной химиотерапии и возникновением рецидивов.

В решении этих проблем немаловажную роль может сыграть эпигенетическая терапия. Химические модификации ДНК и гистоновых белков формируют сложную регуляторную сеть, которая модулирует структуру хроматина и функцию генома. Хроматин должен рассматриваться как динамический полимер, который может изменять геном и усиливать сигналы внешней среды, определяя в конеч-

ном итоге, какие гены будут активными, а какие — нет, при этом сами гены остаются неизменными. Вместе эти регуляторные механизмы наделяют хроматин функцией, организующей геном, известной как эпигенетика. Эпигенетическая модификация специфических контрольных регионов хроматина, отвечающих за клеточную пролиферацию, играет важную роль в патогенезе ОМЛ. Химические реакции метилирования и ацетилирования гистонов происходят непрерывно, а превалирование одной из них приводит к изменению жизнедеятельности клетки. Нарушение баланса гистондеацетилазной активности (ГДАЦ) обуславливает гиперметилирование гистона и локальную ремоделюляцию (компактизацию) хроматина, вследствие чего происходит ингибция экспрессии генов, воздействующих на дифференцировочную и пролиферативную функции клетки.

Недавно было установлено, что вальпровая кислота (ВК), известный



противосудорожный препарат, является ингибитором ГДАЦ, приводящим к гиперацетилированию N-концов гистонов, придавая им положительный заряд. Наличие положительного заряда N-концов гистонов приводит к превращению гетерохроматина (компактная форма) в эухроматин (менее компактная форма), в котором обычно отмечается более высокая экспрессия генов, что, в свою очередь, вызывает индукцию апоптотических белков и диффе-

ренцировку бластов при ОМЛ. Антипролиферативный эффект ВК был продемонстрирован на клеточных линиях ОМЛ и на моделях животных с нейробластомой и раком грудной железы. A. Kuendgen и соавт. показали высокую активность ВК в сочетании с ретиноевой кислотой у больных с вторичным ОМЛ и миелодиспластическим синдромом. F.R. Schlenk и соавт. у больных ОМЛ старше 61 года продемонстрировали эффективность терапии ВК и полностью транс-ретиноевой кислотой (АТРА). В этом исследовании было показано, что лечение только ВК давало существенно меньший эффект, чем в комбинации с АТРА.

Длительное применение ВК в качестве противосудорожного средства у больных эпилепсией приводило к развитию лейкопении, тромбоцитопении и анемии, у части пациентов развивался миелодиспластический синдром, который самостоятельно исчезал после прекращения приема препарата. На основании этих данных был поставлен вопрос о возможном воздействии ВК на гемопоз и апоптоз гемопоэтических клеток. M.R. Tjus и соавт. исследовали воздействие ВК и АТРА на клеточную линию ОМЛ/ОС1/AML-2, состоящую из бластных элементов миелоидного ряда без признаков, характерных для промиелоцитов. В клетках этой линии и бластных клетках, полученных от 6 больных ОМЛ, сочетанное воздействие ВК и АТРА индуцировало экспрессию гена *p21* и снижало экспрессию гена *p53*. Этот эффект не был отмечен при воздействии только АТРА и был существенно меньше при воздействии только ВК.

Мы полагаем, что сочетание эпигенетической и химиотерапии может улучшить результаты лечения детей с ОМЛ.

Увеличение числа полных ремиссий в результате терапии индукции является одной из главных задач лечения детей с ОМЛ. По нашему мнению, возможно, добавление эпигенетической терапии к химиотерапии может увеличить число полных ремиссий, а следовательно, и выживаемость больных.

В октябре 2006 г. был создан протокол лечения, в котором помимо химиотерапии больные получают эпигенетическую терапию. В исследовании участвует 6 детских онкологических клиник РФ: НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Московский областной онкологический диспансер МЗ РФ, Областная детская клиническая больница г. Екатеринбурга, Областная детская клиническая больница г. Ростова-на-Дону, Краевая детская

клиническая больница г. Краснодара, Детская городская больница № 1 г. Санкт-Петербурга.

Стратификация больных на группы риска была следующей: *стандартный риск* — дети с ОМЛ, t(8;21), inv(16) или t(16;16), морфологические варианты не учитывались; *средний риск* — больные с морфологическими вариантами М1, М2 и М4 по FAB-классификации с нормальным кариотипом или с утратой одной из половых хромосом, трисомией 8, перестройками 11q23, исключая t(10;11), либо +8 или аномалией длинного плеча хромосомы 3; *высокий риск* — ОМЛ с морфологическими вариантами М0, М5, М6, М7, ОМЛ с мультилинейной дисплазией без предшествующего миелодиспластического синдрома и с предшествующим миелодиспластическим синдромом; морфологическими вариантами М1, М2, М4 в сочетании с утратами хромосом 5 (-5) или 7 (-7), делециями длинных плеч этих хромосом (5q- или 7q-), транслокациями t(6;9)(p23;q34), t(9;22)(q34;q11) t(10;11), перестройками с участием длинного плеча хромосомы 3, кольцевой хромосомой, со сложным кариотипом (3 хромосомные аномалии и более, исключая t(8;21), inv(16) или t(16;16)). Кроме того, в эту группу мы переводили пациентов из групп со стандартным и средним риском, у которых в миелограмме на 15-й день от начала индукции ремиссии было обнаружено более 25 % бластов.

С октября 2006 г. по декабрь 2007 г. в исследование было включено 42 пациента с ОМЛ в возрасте от 2 мес. до 17 лет (8,3 ± 1,3 года), из них мальчиков — 25 (59,5 %), девочек — 17 (40,5 %). В группу стандартного риска было включено 7 (16,7 %) детей, среднего риска — 15 (35,7 %), высокого — 20 (47,6 %).

Лечение детей проводилось по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2007. Больные со стандартным риском получили индукцию ремиссии АИЕ длительностью 8 дней, состоявшую из цитозина-арабинозида (Ага-С по 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–2-й день и по 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч в 3–8-й день), идарубицина (ИДА — 12 мг/м<sup>2</sup> в 3–8-й день) и вепезида (VP-16 — 150 мг/м<sup>2</sup> в 5–8-й день). С 21-го дня после окончания индукции ремиссии начиналась консолидация ремиссии. В терапию консолидации ремиссии включены следующие химиопрепараты: Ага-С (75 мг/м<sup>2</sup> 4 курса по 4 дня с 3-дневным перерывом, рубомицин/даунорубин (30 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю), 6-меркаптопурин

(60 мг/м<sup>2</sup> ежедневно 28 дней). По окончании курса консолидации и при восстановлении абсолютного уровня гранулоцитов более 0,5 × 10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов более 100 × 10<sup>9</sup>/л проводились 2 курса интенсификации hAE с интервалом 2 нед. — высокие дозы Ага-С (1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч в 1–3-й день) и VP-16 (125 мг/м<sup>2</sup> во 2–5-й день). Поддерживающее лечение состояло из ежемесячных 4-дневных курсов Ага-С, ежедневного приема 6-меркаптопурина и эпигенетической терапии: ВК (Депакин-хроно) — 25 мг/кг ежедневно и АТРА (Весаноид) — 25 мг/м<sup>2</sup> каждые 14 дней с 14-дневным перерывом. Поддерживающая терапия продолжалась до 78 нед. от начала индукции ремиссии. Облучение ЦНС проводилось больным с t(16;16) или inv(16) без инициального поражения ЦНС (СОД 12 Гр, РОД 2 Гр).

Больные со средним и высоким риском ОМЛ с целью индукции ремиссии получали следующее лечение: АИЕ + НАМ (Ага-С — 3000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч в 1–3-й день и митоксантрон — 12 мг/м<sup>2</sup>/сут в 3–4-й день). Для пациентов, изначально включенных в группу среднего и высокого риска и уровнем бластов более 25 % на 15-й день от начала режима АИЕ, терапия индукции ремиссии проводилась в следующем режиме: курс НАМ начинался на 15-й день от начала курса АИЕ. Этот режим не соблюдался только при констатации тяжелой инфекции. При количестве бластов в пунктате костного мозга менее 25 % курс химиотерапии НАМ начинался на 21-й день после окончания курса АИЕ. Начиная с 1-го дня лечения, пациенты со средним и высоким риском получали ВК 25 мг/кг ежедневно и АТРА 25 мг/м<sup>2</sup> в 1–43-й день.

Консолидация ремиссии начиналась на 21-й день после окончания индукции и была представлена курсом FLAG (флудара — 30 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день, Ага-С — 2000 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — 5 мкг/кг в 0–6-й день) с непрерывным приемом ВК 25 мг/кг и АТРА 25 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й день.

После восстановления уровня гранулоцитов и тромбоцитов проводился курс ранней интенсификации hAE: высокие дозы Ага-С (3000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч в 1–3-й день) и VP-16 (125 мг/м<sup>2</sup> во 2–5-й день), ежедневный прием ВК 25 мг/кг и АТРА 25 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й день.

Поддерживающая терапия была такой же, как у пациентов со стандартным риском. Только для детей, включенных в группу высокого ри-

ска, планировалось проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от полностью совместимого родственного донора.

Полная ремиссия была достигнута у 39 (92,9 %) детей.

Не было отмечено выраженной токсичности, связанной с эпигенетическим лечением. У 2 больных со стандартным риском отмечалась головная боль при приеме ATRA во время первого курса поддерживающей терапии. У одного пациента с МЗ-ответом на 15-й день к 30-му дню от начала лечения отмечался синдром ретиноевой кислоты, проявлявшийся дыхательной недостаточностью, болью в суставах, задержкой жидкости. При морфологическом исследовании пунктата костного мозга больного в период клинических проявлений синдрома ретиноевой кислоты было выявлено большое количество

промиелоцитов, что указывало на возможное «дозревание» опухолевых клеток и их естественную гибель. У 5 пациентов развился системный аспергиллез (поражение легких, кожи, хрящей носа), в связи с чем после индукции ремиссии лечение 2 детей пришлось прекратить. Одному больному была проведена алло-ТГСК от полностью HLA-идентичного родственного донора. У остальных пациентов, относившихся к группе высокого риска, HLA-идентичных родственниках доноров не было.

3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила  $54 \pm 8$  % (средняя продолжительность наблюдения —  $22,5 \pm 2,1$  мес.), а безрецидивная выживаемость (БРВ) —  $64 \pm 9,2$  % (средняя продолжительность наблюдения —  $25,2 \pm 2,1$  мес.). 3-летняя БСВ в группе больных со стандартным риском была  $85 \pm 13$  % (средняя продолжительность наблю-

дения —  $29,57 \pm 3,14$  мес.), со средним риском —  $52 \pm 13$  % (средняя продолжительность наблюдения —  $21,39 \pm 3,5$  мес.) и с высоким риском —  $44 \pm 13$  % (средняя продолжительность наблюдения —  $17,8 \pm 2,51$  мес.). 3-летняя БРВ была несколько выше: у больных со стандартным риском — 100 % (средняя продолжительность наблюдения —  $29,57 \pm 3,14$  мес.), со средним риском —  $64 \pm 12$  % (средняя продолжительность наблюдения —  $24,3 \pm 3,5$  мес.) и с высоким риском —  $49 \pm 15$  % (средняя продолжительность наблюдения —  $19,56 \pm 2,48$  мес.).

Таким образом, добавление к химиотерапии препаратов, влияющих на активность генов, принимающих участие в пролиферации и созревании опухолевых клеток, позволяет получить более высокий уровень ремиссии и выживаемости без увеличения токсичности.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Канд. мед. наук А. В. Кохно

МДС — гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопеническим синдромом, признаками дисмиелопоэза, высокой частотой обнаружения хромосомных аномалий и трансформации в острый лейкоз в 30–40 % случаев.

Заболеваемость МДС увеличивается с возрастом и достигает максимальных цифр после 60 лет. Ежегодно в США выявляется 10 000–20 000 новых случаев болезни, данных о заболеваемости МДС в Российской Федерации нет.

Классификация МДС была предложена в 1982 г. группой ученых из Франции, Великобритании и США. В СССР для описания заболеваний с бластозом в костном мозге более 5 %, но менее 30 % использовали термин «острый малопрцентный лейкоз» (Ю.И. Лорие, 1974), который до сих пор существует в терминологии российских гематологов.

В 2000 г. и затем в 2008 г. в «Классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей» ВОЗ была предложена расширенная классификация МДС, которая включает в себя 11 нозологических форм.

Принимая во внимание разнородность этой группы болезней, пред-

принимались неоднократные попытки создания прогностических систем, которые позволили бы определить возможную продолжительность жизни и тактику специфической терапии. Наибольшей популярностью пользуется международная прогностическая система (IPSS), предложенная в 1997 г. Р. Greenberg и соавт. На основании выраженности цитопенического синдрома, количества бластов в костном мозге и аномалий кариотипа выделены группы низкой, промежуточной-1, промежуточной-2 и высокой степени риска. В 2005 г. L. Malcovati предложил прогностическую шкалу WPSS, учитывающую вариант заболевания по классификации ВОЗ, особенности кариотипа и наличие зависимости от трансфузий донорских эритроцитов.

Подходы к лечению больных МДС разнообразны и в зависимости от группы риска включают: заместительную гемокомпонентную, хелаторную, иммуносупрессивную, иммуномодулирующую, антиапоптотическую терапию, применение мышьяка, ингибиторов фарнезилтрансферазы, ростовых факторов, малых доз цитостатических препаратов, полихимиотерапии, эпигенетической терапии и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.



В ГНЦ РАМН в результате проводимых в течение длительного времени исследований была выработана определенная тактика выбора терапии для больных МДС, которая основывается на оценке динамики заболевания с помощью повторных исследований костномозгового кроветворения.

Для больных с гипоплазией кроветворения и числом бластных клеток менее 10 % терапией выбора является иммуносупрессивная терапия (циклоsporин А — ЦСА, спленэктомия, антитимоцитарный глобулин — АТГ), эффективность которой в среднем составляет 50–60 %.

С 1994 г. по 2008 г. в ГНЦ РАМН было проведено исследование по изучению эффективности ЦСА у больных МДС в качестве терапии первой

и второй линий. Общее число больных — 52, при этом у 32 ЦСА использовали в качестве терапии первой линии и у 20 — после предшествующей цитостатической или иммуносупрессивной терапии. Общий ответ составил 56 и 55 % соответственно при первой и второй линиях, полные ремиссии (ПР) достигнуты в 19 и 20 % случаев, при этом у 6 больных в 1-й группе — только на монотерапии ЦСА. Медиана достижения первого ответа, который характеризовался снижением или отсутствием зависимости от гемотрансфузий, составила 3 мес. (диапазон 0,5–4 мес.). Длительность достижения ответа не зависела от того, была ли это первая или вторая линия лечения. Развитие трансформации болезни в рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ-2) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) было отмечено в 31 и 34 % случаев соответственно. Учитывая отсутствие достоверных различий между двумя группами в эффективности ЦСА, общей выживаемости ( $p = 0,16$ ) и вероятности развития трансформации болезни, оценка факторов, определяющих эффективность препарата, была проведена у всех больных МДС независимо от времени начала лечения.

При статистической обработке данных было показано, что общая выживаемость достоверно зависела от числа бластных клеток в костном мозге ( $> 5$  vs  $< 5$  %;  $p = 0,0009$ ), клеточности костного мозга (гипоплазия и очаговая гипоплазия кроветворения vs гиперплазия костного мозга;  $p = 0,03$ ), наличия нодулярной поликлональной лимфоидной инфильтрации в костном мозге по данным гистологического исследования ( $p = 0,01$ ) и аномалий кариотипа (низкий риск, промежуточный и высокий риск;  $p = 0,001$ ). Вероятность трансформации болезни достоверно зависит от числа бластных клеток в костном мозге ( $> 5$  vs  $< 5$  %;  $p < 0,0001$ ), клеточности костного мозга (гиперплазия vs гипоплазия кроветворения;  $p < 0,0001$ ) и аномалий кариотипа (высокий риск vs промежуточный и низкий риск;  $p = 0,002$ ). Вероятность сохранения эффекта не зависела от клеточности костного мозга и аномалий кариотипа.

В связи с вышеизложенным ЦСА может быть рекомендован в качестве препарата первой или второй линии терапии больных МДС: с рефрактерными анемиями, рефрактерными цитопениями с или без кольцевых форм сидеробластов, у которых определяется гипоплазия кроветворной ткани, включая

очаговую гипоплазию, нодулярная поликлональная лимфоидная инфильтрация в костном мозге, нормальный кариотип или кариотип, соответствующий низкому или промежуточному риску по IPSS. Продолжительность терапии ЦСА должна составлять минимум 3 мес. При отсутствии какого-либо эффекта через 3 мес. показаны спленэктомия или курс АТГ с последующим возобновлением приема ЦСА. При получении положительно эффекта от этого этапа терапии прием циклоsporина должен осуществляться в течение 1–2 лет.

Для больных рефрактерными анемиями с избытком бластов более 5 %, с нормо- или гиперклеточным костным мозгом используется несколько подходов: малые дозы цитостатических препаратов, противолейкозные курсы полихимиотерапии (ПХТ), эпигенетические препараты.

Эффективность малых доз цитостатических препаратов (цитарабин, мелфалан, вепезид) в среднем составляет 30–40 %.

В ГНЦ РАМН малые дозы цитарабина использовали у 21 больного из группы высокого риска. Общий ответ получен у 48 % ( $n = 10$ ) с медианой продолжительности 7 мес. (диапазон 2–14 мес.). При этом полная ремиссия достигнута у 14 % больных ( $n = 3$ ), и ее продолжительность составила 8 мес. (диапазон 6–12 мес.).

Проведение полихимиотерапии у больных МДС позволяет получать полные ремиссии в 30–75 % случаев, однако это сопровождается высокой ранней летальностью (до 20 %) и относительно короткой продолжительностью эффекта (медиана 13 мес., диапазон 4–18 мес.).

В ГНЦ РАМН 26 больным МДС (РАИБ) проводили противолейкозные программы, частота достижения полных ремиссий при использовании схемы «7 + 3 с даунорубицином» составила 40 %, «7 + 3 с идарубицином» — 50 %, FLAG — 43 %. Ранняя летальность в среднем равнялась 14 % (диапазон 12–30 %). Продолжительность эффекта была небольшой — менее 1 года.

Применение препаратов с эпигенетическим механизмом действия, в частности децитабина, у больных МДС позволяет увеличить вероятность достижения эффекта за счет снижения токсичности от проводимой терапии и, соответственно, увеличить продолжительность жизни и время до трансформации в острый лейкоз.

С 07.2007 по 06.2009 г. в рамках российского многоцентрового

исследования был проведен анализ эффективности децитабина. В это исследование было включено 26 больных в возрасте от 23 до 77 лет (медиана 49 лет), 11 женщин и 15 мужчин. Преимущественно это были больные с повышенным числом бластных клеток: РАИБ — 13 больных, РАИБ-т (ОМЛ — с бластными клетками менее 30 %) — 3, ОМЛ из МДС — 1, поздний рецидив ОМЛ с бластными клетками менее 30 % — 3, ХММЛ — 2, РАКС — 1, РЦМД — 3. Терапия децитабином была проведена 18 пациентам в качестве первой линии, 8 больных ранее получили лечение малыми дозами цитарабина ( $n = 5$ ), эритропоэтином ( $n = 3$ ), у 2 выполнена спленэктомия. Оценка группы риска по системе IPSS была возможной у 19 больных: 15 были отнесены к промежуточному-2 и высокому риску (79 %). При определении риска по шкале M. D. Anderson Cancer Center группа промежуточного-2 риска была определена у 4 из 25 больных, высокого — у 16 (80 %). При гистологическом исследовании костного мозга в 29 % случаев выявлена гипоплазия кроветворения, у 3 (13 %) из 23 больных — миелофиброз.

Децитабин вводили в течение 5 дней в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1 раз в сутки. Предполагаемый интервал между курсами составлял 28 дней. Общая эффективность децитабина у больных МДС + ХММЛ составила 45 %. ПР была достигнута у 15 % (3 из 20) больных, прогрессия заболевания на фоне терапии отмечена у 30 % ( $n = 6$ ), ранняя летальность — 5 % ( $n = 1$ ). Выраженная аплазия кроветворения послужила причиной прекращения лечения в 4 (20 %) случаях.

Аномалии кариотипа выявлены у 16 больных, полная цитогенетическая ремиссия достигнута в 2 (18 %) случаях. Медиана общей выживаемости всех 26 больных составила 17 мес. Медиана времени до трансформации в острый лейкоз, зарегистрированная у 8 (34 %) из 25 больных, составила 10 мес. Проведение курсов терапии децитабином в 33 % случаев сопровождалось развитием инфекционных осложнений.

У больных с поздними рецидивами ОМЛ, протекающими как МДС, эффективность была следующей: у 1 из 4 больных получена ПР, продолжительность которой составила 16 мес., и у 1 — костномозговая ремиссия продолжительностью 9 мес.

Таким образом, эффективность эпигенетической терапии децитабином у всех пролеченных больных МДС,

ХММЛ и ОМЛс чертами миелодисплазии составляет 50 %, ПР достигаются в 15 % случаев, инфекционные осложнения возникают преимущественно в период проведения первых курсов ПХТ, у больных с трисомией 8 или с исходной гипоплазией кроветворения отмечается развитие длительных цитопений, которые становятся причиной прекращения лечения.

Единственным методом, позволяющим достигать биологического излечения МДС, является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволо-

вых клеток, однако его применение возможно только у 3–5 % больных. Использование кондиционирования в режимах пониженной интенсивности позволяет использовать этот метод у больных МДС старше 40 лет.

В ГНЦ РАМН 20 больным МДС из группы высокого риска в качестве терапии первой линии выполнена аллогенная трансплантация после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности. Общая выживаемость в течение 7 лет у пациентов этой группы составила 40 %, медиана общей вы-

живаемости — 32 мес. Эти показатели свидетельствуют о том, что в отличие от всех других терапевтических подходов трансплантация костного мозга позволяет излечивать существенный процент больных МДС из группы высокого риска.

Таким образом, терапия больных МДС должна основываться только на дифференцированных подходах в зависимости от варианта заболевания, особенностей кроветворения, динамики изменений этих параметров, возраста и соматического статуса.

