

Оценка эффективности терапии больных хроническим миелолейкозом согласно критериям современных рекомендаций

Шухов О.А., Чельшева Е.Ю., Гусарова Г.А., Быкова А.В., Туркина А.Г.
ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. В 2013 г. экспертами European Leukemia Net (ELN) на основании анализа проведенных клинических испытаний было предложено обновление рекомендаций, используемых с 2009 г. В этом же году были разработаны обновленные Федеральные рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Ключевым изменением согласно новым Федеральным рекомендациям является использование принципа индукции раннего (цитогенетического и молекулярного) ответа на лечение с целью снижения риска прогрессии заболевания. Для достижения поставленной задачи возможно использование ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) 2-го поколения в качестве первой линии терапии, а также раннее переключение на ИТК-2 при неудаче терапии иматинибом через 3 мес лечения.

Цель работы. Оценить результаты терапии больных хроническим миелолейкозом в ранней хронической фазе заболевания, получающих лечение ИТК в качестве первой линии терапии согласно обновленным федеральным рекомендациям 2013 г.

Материалы и методы. Критерии включения: возраст до 18 лет, подтвержденный диагноз ХМЛ (цитогенетическое или молекулярное подтверждение), хроническая фаза (ХФ), отсутствие предшествующего лечения интерфероном- α или химиотерапией (кроме гидроксимочевины). Характеристика группы: с августа 2012 г. по настоящий момент в исследование включены 28 больных (15 мужчин, 13 женщин). Медиана возраста составила 44 года (19–76 лет). Медиана наблюдения 12 мес (1–17 мес). Низкая группа риска по Sokal диагностирована у 20 (71,5%), промежуточная – у 6 (21,5%), высокая – у 2 (7%) больных. Терапия первой линии: иматиниб – у 23 (82%), nilотиниб – у 4 (14,4%) дазатиниб – у 1 (3,6%). Согласно федеральным рекомендациям, ответ оценивается через 3, 6 и 12 мес от начала лечения ИТК. Уровень транскрипта BCR-ABL $\leq 10\%$ через 3 мес, $< 1\%$ через 6 мес и $\leq 0,1\%$ через 12 мес лечения, а также наличие частичного цитогенетического ответа (ЧЦО; Ph⁺ $\leq 35\%$) через 3 мес терапии и полного цитогенетического ответа (ПЦО) через 6 мес терапии соответствуют оптимальному ответу на лечение. В то же время уровень BCR-ABL $> 10\%$, Ph⁺ $> 65\%$ и отсутствие гематологического ответа через 3 мес; BCR-ABL $\geq 10\%$, Ph⁺ $> 35\%$ через 6 мес; BCR-ABL $\geq 1\%$, Ph⁺ $> 0\%$ через 12 мес расцениваются как неудача терапии и требуют коррекции лечения. Промежуточные значения ответов относятся к категории предупреждения и при наличии неблагоприятных факторов и высокой группы риска является поводом для увеличения дозы или замены ИТК. Молекулярное исследование уровня экспрессии BCR-ABL осуществлялось методом ПЦР-диагностики в режиме реального времени (ПЦР-РВ), цитогенетическая диагностика и мониторинг осуществлялись каждые 3 мес терапии методом стандартного цитогенетического исследования или методом FISH до получения ПЦО.

Результаты. Контрольное обследование через 3 мес терапии проведено 24 больным. Один больной был переведен на дазатиниб в течение первого месяца терапии из-за непереносимости иматиниба. Оптимальный ответ на лечение достигнут у 18 (75%) больных, из них 14 больных принимали иматиниб, 4 – nilотиниб; неудача терапии зафиксирована у 6 (25%), 1 больной умер в течение 1-го месяца терапии из-за прогрессии заболевания и развития бластного криза (терапия иматинибом, изначально высокая группа риска, наличие дополнительных хромосомных перестроек: +8, +der22, +mar). Через 6 мес терапии контрольное обследование проведено 18 больным, оптимальный ответ на лечение зафиксирован у 13 (72,2%) больных, из них при терапии иматинибом – у 7, nilотинибом – у 5, дазатинибом – у 1. Неудача лечения была у 1 (5,5%) больного, 4 (22,3%) находились в промежуточной зоне (предупреждение). Через 12 мес терапии контрольное обследование проведено 13 больным, оптимальный ответ на лечение был у 7 (54%) больных, 6 (46%) находились в зоне предупреждения.

Результаты терапии через 3, 6 и 12 мес

Месяц лечения	Число больных	Оптимальный ответ	Предупреждение	Неудача
3 мес	24	18	0	5(+1смерть)
6 мес	18	13	4	1
12 мес	13	7	6	0

Все больные с неудачей лечения были переведены на ИТК 2-го поколения (3 – на nilотиниб, доза 800 мг/сут, 2 – на дазатиниб, доза 140 мг/сут) в течение 3 мес после констатации неудачи. Из 5 больных при дальнейшем наблюдении 2 достигли оптимального ответа, 2 перешли в зону предупреждения, у 1 больного ответ еще не оценивали.

Выводы. На примере данной группы больных продемонстрирована важность молекулярной и цитогенетической диагностики каждые 3 мес в течение 1-го года терапии. Выделение группы больных с неудачей терапии через 3 мес лечения позволило своевременно принять решение о переходе на 2-ю линию терапии. На сегодняшний день через 12 мес терапии обследование прошли 13 (46%) больных, ни один больной не находится в зоне неудачи лечения, у 13 (100%) имеется ПЦО, у 7 (53%) – полный и большой молекулярный ответ. Для более достоверной оценки результатов терапии необходимо дальнейшее наблюдение.

Влияние несовместимости по антигенам эритроцитов системы ABO на течение раннего посттрансплантационного периода при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Эстрина М.А., Кочина Е.А., Куга П.С., Иванова Н.Е., Алянский А.Л., Залялов Ю.Р., Кучер М.А., Афанасьев Б.В.
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой, Санкт-Петербург

Введение. Эффективность трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) во многом определяется адекватной иммунологической совместимостью по HLA-системе между донором гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и реципиентом. Однако добиться соответствия по антигенам эритроцитов системы ABO и Rh-фактору не удается в 30–50% случаев успешного поиска HLA-идентичного донора, что может спровоцировать развитие целого ряда жизнеугрожающих иммунологических осложнений.

Цель работы. Анализ влияния несовместимости по антигенам эритроцитов системы ABO на течение раннего посттрансплантационного периода при алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включены 240 пациентов – реципиентов алло-ТГСК, из них больных острым миелобластным лейкозом – 61 (25,4%), острым лимфобластным лейкозом – 101 (42%), апластической анемией – 12 (5%), хроническим миелолейкозом – 25 (10,4%), идиопатическим миелофиброзом – 2 (0,8%), миелодиспластическим синдромом – 9 (3,7%), неходжкинской лимфомой – 11 (4,7%), лимфомой