

Многоцентровое клиническое исследование ОМЛ-06.06. – высокие дозы цитарабина и поддерживающая терапия в лечении острых миелоидных лейкозов взрослых

А.Н. Соколов¹, Е.Н. Паровичникова¹, С.М. Куликов¹, Г.А. Клясова¹, В.В. Троицкая¹, А.В. Кохно¹, Л.В. Анчукова², М.В. Фролова², К.Д. Капланов³, Т.С. Константинова⁴, Т.С. Капорская⁵, Т.П. Загоскина⁶, В.И. Москов⁷, Н.П. Домникова⁸, А.С. Приступа⁹, Л.В. Гаврилова¹⁰, Е.И. Свиридова¹¹, В.А. Лапин¹², М.Н. Ротанова¹², Н.А. Обидина¹³, В.Г. Савченко¹

¹ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва; ² гематологическое отделение Областной клинической больницы, Вологда; ³ Областной онкологический диспансер, Волгоград; ⁴ Областная клиническая больница №1, Екатеринбург; ⁵ Областная клиническая больница, гематологическое отделение, Иркутск; ⁶ Кировский НИИ гематологии и переливания крови, Киров; ⁷ Краевой онкологический диспансер, Красноярск; ⁸ Государственная новосибирская областная клиническая больница, Областной центр высокодозной химиотерапии гемобластозов, Новосибирск; ⁹ Областная клиническая больница, Рязань; ¹⁰ гематологическое отделение Городской клинической больницы №4, Саранск; ¹¹ Областная клиническая больница, гематологическое отделение, Тамбов; ¹² гематологическое отделение №23 Ярославской областной клинической больницы; ¹³ Центральный клинический военный госпиталь ФСБ, Москва

Введение. Российская научно-исследовательская группа по лечению острых лейкозов в июле 2006 г. инициировала многоцентровое исследование, целью которого было оценка эффективности высоких доз цитарабина в консолидации, значение поддерживающей терапии и трансплантации костного мозга (ТКМ) в лечении взрослых больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ).

Материалы и методы. В исследование было включено 216 больных ОМЛ (кроме ОМЛ М3 и вторичных ОМЛ), в том числе 143 пациента рандомизированы, из 13 гематологических клиник России за период с 2006 по 2009 гг. В качестве индукционного курса проводили химиотерапию стандартные дозы цитарабина + даунорубин ("7 + 3"), в качестве 2-го курса индукции/консолидации использовали программу, состоящую из высоких доз цитарабина + митоксантрон (НАМ). Третий курс проводили по программе НАМ, если после 1-го курса не было достигнуто ремиссии, или по программе высоких доз цитарабина (HiDAC), если ремиссия достигалась после 1-го курса "7 + 3". 4-й и 5- курсы состояли также из HiDAC. Дальнейшая тактика лечения зависела от рандомизации: поддерживающая терапия курсами "5 + 2" (цитарабин + меркаптопурин) или прекращения терапии (рандомизацию осуществляли на момент начала лечения). ТКМ выполняли после 3-го, 4-го или 5-го курсов химиотерапии (26 – алло-ТКМ, 10 – ауто-ТКМ).

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия (ПР) была достигнута у 155 (72%) больных. Если ПР достигалась в течение первых 60 дней лечения, 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 37%, если позже – 18% ($p = 0,0244$).

В общей выживаемости статистических различий не выявлено. 5-летняя БРВ в группе низкого и промежуточного цитогенетических рисков составила 37%, а в группе высокого цитогенетического риска – 8% ($p = 0,0044$). В группе низкого цитогенетического риска общая 5-летняя выживаемость была у 100% больных с inv(16), и только у 20% больных с t(8;21) ($p = 0,0736$). Если активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) была 1500 МЕ/л и выше, 5-летняя БРВ была 8%, если ниже – 23% ($p = 0,0011$). 5-Летняя БРВ в группе больных с ауто-ТКМ составила 40%, в группе алло-ТКМ – 32%, в группе химиотерапии – 25%, однако эти различия не были статистически значимыми ($p = 0,4464$). Вероятность развития рецидива была 83% в группе рандомизации без поддерживающей терапии, а в группе с поддерживающей терапией – 50% ($p = 0,0667$).

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что интенсификация доз имеет высокую антилейкемическую активность в ограниченной группе больных ОМЛ – низкая активность ЛДГ, inv(16). Проведение поддерживающей терапии позволяет улучшить долгосрочные результаты лечения ОМЛ. Больные с высокой активностью ЛДГ на момент установления диагноза ОМЛ, больные из группы высокого цитогенетического риска должны лечиться с использованием других подходов. Использование трансплантационных технологий может быть эффективным у некоторых больных ОМЛ. Заслуживает внимания значительное отличие результатов лечения больных с t(8;21) в нашем исследовании по сравнению с опубликованными данными других исследований.

Влияние повторных трансфузий пула аутологичных лимфоцитов с интерлейкином-2 на содержание Т-клеточной и NK-клеточной популяции лимфоцитов крови у больных с рецидивами острых миелоидных лейкозов

А.Н. Соколов¹, Е.Н. Паровичникова¹, М.В. Пашенков², Б.В. Пинегин², В.Г. Савченко¹

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России; ² ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва

Введение. Химиотерапия параллельно с антилейкемическим действием приводит к истощению лимфоидной популяции, обладающей возможным противолейкемическим потенциалом. К моменту окончания химиотерапии наблюдается преобладание клеток с фенотипом памяти, а цитотоксическая фракция оказывается заметно угнетенной. Восстановление лимфоидной популяции происходит медленно, в течение многих месяцев после прекращения лечения. Адекватное восстановление лимфоцитарного пула после цитостатического воздействия ассоциируется с благоприятным прогнозом.

Материалы и методы. С целью изучения возможности сохранения и последующего использования собственной лимфоидной популяции у больных с рецидивами миелоидных лейкозов было инициировано исследование, в котором выполняли многократную заготовку аутологичных лимфоцитов у больных во второй ремиссии с последующей реинфузией в период цитопении после курсов консолидирующей химиотерапии на фоне введения препарата интерлейкина-2 (IL-2). Лимфоцитаферез выполняли перед курсами химиотерапии, полученные клетки замораживали и хранили в жидком азоте при температуре -196°C. Реинфузию размороженных клеток выполняли в период максимальной выраженности цитопении на 10-й день после ее окончания после курса химиотерапии. Мы наблюдали 2 больных с рецидивами ОМЛ – М4 с inv(16) и М2 с t(8;21). Индукционную терапию проводили по программе "7 + 3 Ida" (стандартные дозы цитарабина + идарубин)

и НАИ (высокие дозы цитарабина + идарубин) у больного с М2 и по программе "7 + 3 Ida" 2 курса у больного с М4. Дальнейшую химиотерапию консолидации проводили курсами по программе "7 + 3 Ida" (первые два курса у обоих больных) и "5 + 2 Ida" (3-й курс у больного с М4). Непосредственно перед химиотерапией выполняли 1–3 сеанса лимфоцитафереза. У больного с М2 заготовлено $9,2 \times 10^9$ лимфоцитов (за 1 сеанс) перед первым и $7,4 \times 10^9$ лимфоцитов (за 2 сеанса) перед вторым курсами химиотерапии. Затем больному выполнили трансплантацию аутологичного костного мозга. У больного с М4 заготовлено $15,94 \times 10^9$ лимфоцитов (за 2 сеанса), $17,1 \times 10^9$ лимфоцитов (за 2 сеанса) и $7,7 \times 10^9$ лимфоцитов (за 3 сеанса). Введение IL-2 начиналось в день реинфузии размороженных лимфоцитов и продолжалось в течение 5 дней в дозах от 2 до 6 млн. ЕД в день внутривенно.

Результаты и обсуждение. В результате проведенной индукционной химиотерапии у обоих больных была достигнута цитогенетическая ремиссия. В дальнейшем на фоне реинфузий аутологичных лимфоцитов у больного с М2 отмечено становление молекулярной ремиссии, в то время как у больного с М4 молекулярной ремиссии не достигнуто. У обоих пациентов наблюдалось нарастание абсолютной численности NK-клеточной популяции периферической крови: с $0,0391 \times 10^9/л$ до $0,17 \times 10^9/л$ у больного с М2 и с $0,162 \times 10^9/л$ до $0,245 \times 10^9/л$ у больного с М4. Это нарастание происходило за счет субпопуляции CD56lowCD16+ (зрелые цитотоксические

НК) – с $0,0046 \times 10^9/\text{л}$ до $0,0272 \times 10^9/\text{л}$ у больного с М2 и с $0,0951 \times 10^9/\text{л}$ до $0,211 \times 10^9/\text{л}$ у больного с М4. Содержание в крови других субпопуляций НК-клеток менялось у пациентов по-разному. Число CD56highCD16⁻ (незрелые НК) увеличилось с $0,0046 \times 10^9/\text{л}$ до $0,0272 \times 10^9/\text{л}$ у больного с М2, но снизилось с $0,0225 \times 10^9/\text{л}$ до $0,0108 \times 10^9/\text{л}$ у больного с М4. Количество CD56lowCD16⁻ (зрелые НК) также увеличились с $0,00375 \times 10^9/\text{л}$ до $0,025 \times 10^9/\text{л}$ у больного с М2 и снизились с $0,0433 \times 10^9/\text{л}$ до $0,0173 \times 10^9/\text{л}$ у больного с М4. У больного с М2 отмечено нарастание содержания также и CD3⁺-популяций, включая CD4⁺CD8⁻ с $0,0827 \times 10^9/\text{л}$ до $0,236 \times 10^9/\text{л}$, в меньшей степени CD4⁺CD8⁺ с $0,229 \times 10^9/\text{л}$ до $0,389 \times 10^9/\text{л}$, и их субпопуляций, а именно CD4⁺CD28⁺CD45RA⁺ (наивные CD4⁺ Т-клетки) с $0,0212 \times 10^9/\text{л}$ до $0,055 \times 10^9/\text{л}$, CD4⁺CD57⁺ (терминально дифференцированные CD4⁺ Т-клетки) с $0,00678 \times 10^9/\text{л}$ до $0,0104 \times 10^9/\text{л}$, CD4⁺CD25high (регуляторные Т-клетки) с $0,00132 \times 10^9/\text{л}$ до $0,0046 \times 10^9/\text{л}$, CD8⁺CD28⁺CD45RA⁺ (преимущественно наивные CD8⁺ Т-клетки) с $0,0137 \times 10^9/\text{л}$ до $0,0202 \times 10^9/\text{л}$, CD8⁺CD57⁺ (терминально дифференцированные CD8⁺ Т-клетки) с $0,103 \times 10^9/\text{л}$ до $0,158 \times 10^9/\text{л}$. У больного с М4 напротив наблюдалось значительное сни-

жение численности всех этих популяций Т-лимфоцитов: CD4⁺CD28⁺CD45RA⁺ с $0,0439 \times 10^9/\text{л}$ до $0,00221 \times 10^9/\text{л}$, CD4⁺CD57⁺ с $0,0078 \times 10^9/\text{л}$ до $0,00448 \times 10^9/\text{л}$, CD4⁺CD25high с $0,0148 \times 10^9/\text{л}$ до $0,0081 \times 10^9/\text{л}$, CD8⁺CD28⁺CD45RA⁺ с $0,0518 \times 10^9/\text{л}$ до $0,0099 \times 10^9/\text{л}$, CD8⁺CD57⁺ с $0,103 \times 10^9/\text{л}$ до $0,0519 \times 10^9/\text{л}$. У больного с М2 относительное содержание Т-лимфоцитов и НК-клеток вместе повысилось с 25,8% до 91%, доля НК-клеток выросла с 2,5% до 17%, а у больного с М4 относительное содержание Т-лимфоцитов и НК-клеток вместе снизилось с 92,8% до 80%, но доля НК-клеток возросла с 12% до 50%.

Заключение. У больных ОМЛ на фоне заготовки и реинфузий аутологичных лимфоцитов со стимуляцией IL-2 удается повысить содержание в крови популяций НК-клеток, в частности зрелой цитотоксической субпопуляции НК-клеток. Значительное повышение численности популяций Т-лимфоцитов у одного больного коррелировало с достижением молекулярной ремиссии. Отсутствие молекулярной ремиссии у второго больного наблюдалось одновременно со снижением численности всех популяций Т-лимфоцитов, в основном наивных CD4⁺, наивных CD8⁺ Т-клеток и регуляторных Т-клеток.

Характеристика анемий при заболеваниях женской репродуктивной системы, рекомендации по их лечению

Н.И. Стуклов¹, Г.И. Козинец², М.Н. Стрельникова³

¹Кафедра госпитальной терапии медицинского факультета РУДН, Москва; ²ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва; ³Городская поликлиника №70 Департамента здравоохранения г. Москвы

Введение. Работа проведена в связи с большой распространенностью анемии на фоне гинекологических и онкогинекологических заболеваний, отсутствием четких рекомендаций по коррекции анемического синдрома в данной группе пациенток. В исследование включили данные, полученные при обследовании и лечении 208 гинекологических и 332 онкогинекологических больных. Цель работы – оптимизация диагностики и лечения анемий при заболеваниях женской репродуктивной системы.

Материалы и методы. Определили частоту развития анемии при первичном обследовании – 38% при доброкачественных и 51% при злокачественных заболеваниях.

Результаты и обсуждение. Выявили, что анемии при доброкачественных заболеваниях женской репродуктивной системы независимо от нарушения менструальной функции являются железодефицитными. При заболеваниях шейки матки, яичников, миоме матки анемия имеет признаки анемии хронических болезней, характеризуется снижением количества циркулирующих эритроцитов. У больных гинекологическими заболеваниями определили неадекватно низкую продукцию эритропоэтина степени тяжести анемии,

увеличение гепцидина выше нормальных значений. Лечение анемии провели препаратами железа, доказали их эффективность. Низкий прирост гемоглобина в течение первого месяца терапии связан с сочетанной патологией пищеварительного тракта, выраженной гипохромией эритроцитов и снижением содержания эритрокариоцитов в костном мозге. Данные особенности отнесены к признакам анемии хронических болезней.

Заключение. Доказали, что анемии при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы обусловлены снижением продукции эритроцитов, являются гипохромными, характеризуются неадекватно низкой выработкой эритропоэтина степени тяжести анемии. Особенности анемии – наличие кровопотери при ряде заболеваний, низкое содержание ферритина сыворотки, повышение показателей С-реактивного белка, гепцидина выше референс-значений и при сравнении с гинекологическими больными. Исследовали возможность использования препаратов рекомбинантного эритропоэтина в сочетании с пероральными препаратами железа у онкогинекологических больных с анемией, доказали эффективность данного метода лечения.

Клинико-биологические особенности первичной экстра nodальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы

И.Н. Суборцева

Кафедра онкологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ) вариабельна по клиническому течению, может первично поражать как лимфатические узлы, так и экстра nodальные зоны и является гетерогенной группой опухолей. Очевидна необходимость детализации тех особенностей, на которые должен ориентироваться выбор программ лечения.

Материалы и методы. Нами были проанализированы клинические и морфоиммуногистохимические характеристики 74 больных диффузной В-ККЛ, находившихся на лечении в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2000 по 2010 г.: 46 больных с первичным экстра nodальным поражением, 28 больных с nodальной локализацией первичной опухоли. Выделение иммуногистохимических подгрупп с помощью иммуногистохимического исследования проводили с использованием алгоритма Choi W.L. (2009). Локализация первичной экстра nodальной диффузной В-ККЛ: желудок ($n = 12$), яичко ($n = 10$), кости ($n = 10$), кольцо Вальдейера ($n = 2$), печень

($n = 2$), матка ($n = 1$), ЦНС ($n = 1$), щитовидная железа ($n = 4$), мягкие ткани ($n = 4$). Мужчины составили 2/3 больных – 29 (63%) больных. Возраст больных варьировал от 19 до 82 лет (медиана составила 56,5 года). Больных старше 60 лет было 20 (44%). При первичной экстра nodальной диффузной В-ККЛ локализованные I–II стадии заболевания были установлены у 27 (59%) больных, IV стадия – у 19 (41%). Общее состояние по шкале ECOG, соответствовавшее 0–1 баллам, отмечено у большинства – 28 (61%) больных. Высокий уровень ЛДГ у больных первичной экстра nodальной диффузной В-ККЛ был отмечен у 19 (41%) из 46 больных. По совокупности прогностических признаков большая часть (78%) больных вошли в группу благоприятного прогноза (низкая и низкая/промежуточная степени риска раннего прогрессирования).

Результаты и обсуждение. Несмотря на то, что диффузная В-ККЛ является агрессивной опухолью, при наличии болезни с вовлечением экстра nodальных зон прогноз сравнительно благоприятный: 5-летняя общая выживаемость (ОВ)