

Рис. 1. Общая выживаемость после курсов R-CVP (1), R-CHOP(2), R-FMC (3).

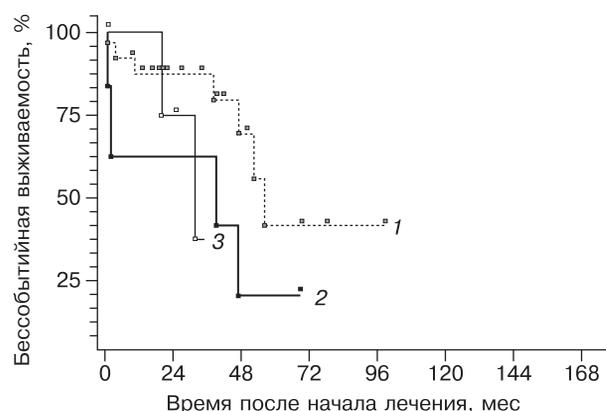


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость после курсов R-CVP (1), R-CHOP(2), R-FMC (3).

Результаты и обсуждение. Большинству больных назначали в качестве индукционной терапии антрациклинсодержащие курсы: R-CHOP ($n = 32$) и CHOP ($n = 9$). Флударабинсодержащие курсы были проведены 13 больным: по программе FMC ($n = 1$) и R-FMC ($n = 12$). Курсы CVP – 3 больным, R-CVP – 3 больным; непрограммные курсы были проведены 15 больным. Под наблюдением без терапии находилось 7 больных (медиана наблюдения 35 мес). В первом рецидиве после R-CVP больным назначали R-CHOP, во втором рецидиве – R-FMC. В первом рецидиве после R-CHOP назначали R-FMC, а во втором и последующих рецидивах проводили сдерживающее непрограммное лечение. 5-летняя ОВ в результате лечения по программам R-CVP, R-CHOP, R-FMC составила соответственно 71%, 63%, 99%;

Выбор терапии первой линии определяет продолжительность жизни больных ХЛЛ

Е.А. Никитин¹, О.Д. Захаров², Ю.Ю. Лорие¹, М.М. Бобкова², Н.Н. Цыба¹, А.Л. Меликян¹, В.Л. Иванова², Л.Г. Ковалева¹, В.В. Птушкин²

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва ² Городская клиническая больница им. С.П.Боткина, Москва

Введение. Традиционный подход к лечению ХЛЛ заключался в применении все более интенсивного лечения в каждом последующем рецидиве или рефрактерности к предшествующему лечению. Эта тактика логична, поскольку менее эффективные, но и более безопасные методы лечения позволяют добиться эффективного контроля над болезнью, избежав ненужной токсичности. В настоящее время наиболее эффективным режимом в лечении больных ХЛЛ является комбинация ритуксимаба, циклофосфана и флударабина (FCR). Оправдано ли назначение самого эффективного лечения в терапии первой линии? Цель исследования состояла в

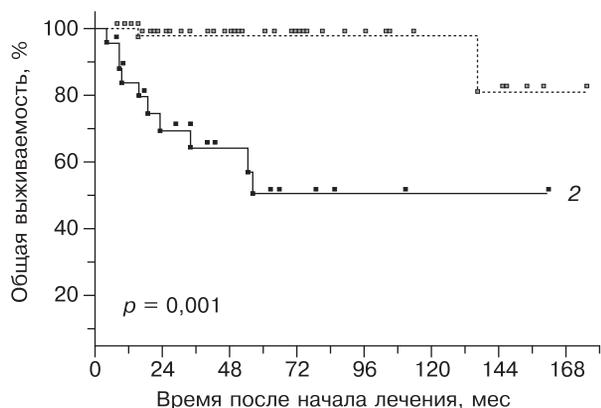


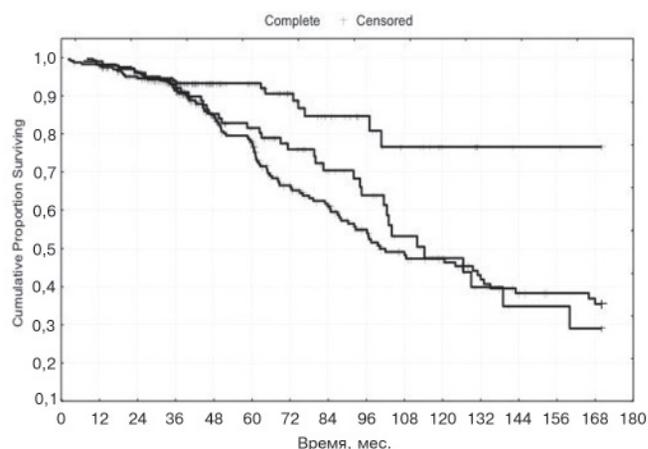
Рис. 3. Общая выживаемость в группе с генерализованным поражением без "bulky" (1), с генерализованным поражением и с "bulky" в забрюшинном пространстве (2).

$p = 0,05$ (рис. 1). 5-Летняя БСВ в результате лечения курсами R-CVP – 42% (медиана наблюдения 56 мес), R-CHOP – 21% (медиана наблюдения 39 мес). 3-Летняя БСВ после терапии по программе R-FMC – 38% (медиана наблюдения 32 мес; $p = 0,05$; рис. 2). Больным ФЛ I и II гистологической градации в качестве индукционной терапии назначали курсы R-CHOP и R-FMC в равном соотношении. Больным ФЛ III цитологической градации преимущественно были применены антрациклинсодержащие курсы. Умер 21 (26%) больной (медиана наблюдения 24 мес, в 80% случаев FLIP I III–IV). 10 больных (53% случаев с "bulky" в забрюшинном пространстве) умерли в результате прогрессии опухоли в забрюшинном пространстве в первые 4 года от установления диагноза (медиана наблюдения 47 мес). Летальность вследствие прогрессии опухоли не зависела от гистологической градации: II – у 5 (50%), IIIA/B – у 5 (50%) больных. 5-Летняя ОВ в группе с генерализованным поражением без "bulky" составила 98% ($p = 0,001$), с генерализованным поражением и "bulky" – 50% (медиана выживаемости 56 мес) – разница выживаемости в этих двух группах статистически значима ($p = 0,001$; рис. 3). Вероятность летального исхода в первые 4 года от окончания лечения во второй группе в среднем в 10 раз выше, чем в первой ($p = 0,01$). Все летальные исходы во второй группе произошли в первые 4 года от окончания лечения (среднее время до летального исхода равно 42 мес). 5-Летняя БСВ составила 58% (медиана наблюдения 72 мес; $p = 0,05$) и 42% (медиана наблюдения 48 мес) соответственно.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что FLIP I III для ФЛ в сочетании с "bulky" в забрюшинном пространстве являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза. Возможно, эта группа больных нуждается в более ранней интенсификации лечения.

анализе продолжительности жизни больных в зависимости от варианта терапии первой линии.

Материалы и методы. В исследование включены больные, которые получили, по крайней мере, один вариант терапии. Всего включено 620 больных, представляющих три выборки. Первую составили больные, получавшие лечение в 1990-е годы ($n = 269$). В качестве терапии первой линии этим больным проводили монотерапию флударабином, лейкеран или курсы CVP или CHOP (группа "1990-е"). Вторую выборку составили 98 больных, получавшие лечение по программу FC (группа "FC"). Третью составили боль-



Сравнение общей выживаемости трех групп больных.

Верхняя кривая – режим FCR; средняя кривая – режим FC; нижняя кривая – "1990-е": лечение алкилирующими препаратами и монотерапией флударабином.

ные, получавшие лечение по программе FCR или FCR-Lite ($n = 253$, группа "FCR").

Результаты и обсуждение. Выборки больных не имели существенных отличий по возрасту, полу и распределению по стадиям. Медиана выживаемости больных, получавших лечение в 1990-е годы составила 98 мес, режим FC – 112 мес, режимы FCR/FCR-Lite – не достигнута. Статистически значимых различий между группами больных, получавшими режим FC и лечение в 1990-е годы нет ($p = 0,46$). Напротив, получены статистически значимые различия в выживаемости при сравнении групп FCR и FC ($p = 0,001$) и FCR и алкилирующие препараты ($p < 0,0001$). При 6-летнем сроке наблюдения смертность в группе FCR в 2,3 раза ниже, чем в группе "1990-е" и в 1,4 раза ниже, чем в группе FC.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о большей продолжительности жизни больных ХЛЛ, получавших лечение в режиме FCR в первой линии. Большая токсичность режима FCR не приводит к увеличению смертности. Таким образом, продолжительность жизни больных принципиально зависит от выбора терапии первой линии.

Авторы выражают благодарность всем гематологам, предоставившим данные о больных.

Возможная связь полиморфизма генов ферментов 2 фазы биотрансформации ксенобототиков с риском прогрессии и цитогенетической ремиссией при хроническом миелолейкозе

В.А. Овсебян, Е.Ю. Виноградова, А.С. Лучинин, Т.П. Загоскина

ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА

Введение. Целью настоящего исследования явился анализ возможной ассоциации делеционных ("нулевых") полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз $\mu 1$ (*GSTM1*) и $\theta 1$ (*GSTT1*) с цитогенетической ремиссией у больных ХМЛ через 6 и 12 мес терапии ингибитором тирозинкиназ иматинибом в дозе 400 мг/сут и риском прогрессии заболевания по классификации Sokal.

Материалы и методы. В анализ включены результаты исследований полиморфизма указанных генов, выполненных на ДНК у 76 больных ХМЛ в возрасте от 12 до 83 лет (медиана возраста 49,5 года). Определение "нулевого" полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом мультиплексной ПЦР с последующим разделением ее продуктов в 7% полиакриламидном геле, окрашенных бромистым этидием. Группу риска ХМЛ по Sokal определяли на основании расчетных показателей в дебюте болезни с учетом таких данных первичного обследования пациента, как возраст больного на момент постановки диагноза, размер селезенки, число тромбоцитов и процент бластов в периферической крови. При проведении сравнительного анализа распределения больных с разными индексами риска среди носителей различных полиморфных вариантов вышеуказанных генов группы с промежуточным и низким риском по Sokal были объединены в общую группу из 54 больных. Группу высокого риска состояла из 22 больных. Цитогенетическую ремиссию оценивали по содержанию Ph⁺-положительных (Ph⁺) метафаз в пунктате костного мозга через 6 и 12 мес терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут. При сравнении частот генотипов использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Частоты встречаемости больных с высоким индексом риска по Sokal на момент диагностики среди носителей "нулевого" и "ненулевого" генотипов гена *GSTT1* составили соответственно 13 (24,1%) из 54 и 11 (50%) из 22 ($p = 0,03$). Риск подверженности гомозиготных носителей "нулевого" аллеля *GSTT1* группе высокого относительного риска по Sokal более чем в 3 раза превышает таковой у носителей хотя бы одного нормаль-

ного аллеля ($p = 0,03$; OR = 3,2; 95% CI = 1,1–8,9). В то же время статистически значимого межгруппового различия по частоте встречаемости "нулевых" и "ненулевых" генотипов гена *GSTM1* среди разных групп риска не обнаружено. Установлено, что совместное носительство "нулевых" генотипов исследуемых генов ассоциируется почти с 7-кратным повышением риска подверженности группе высокого риска по сравнению со всеми другими сочетаниями полиморфных вариантов ($p = 0,003$; OR = 6,8; 95% CI = 1,9–23,7). Зарегистрирована более низкая частота встречаемости сочетания "нулевых" генотипов генов *GSTT1* и *GSTM1* у больных, достигших большого цитогенетического ответа (БЦО $\leq 35\%$ Ph⁺-метафаз) к 6 и 12 мес терапии иматинибом, по сравнению с таковым у больных, у которых указанный ответ отсутствует. Так, к 6 мес терапии отмечено совместное носительство "нулевых" генотипов среди больных с БЦО и без него соответственно у 4 (11,1%) из 36 и у 8 (34,8%) из 23 больных ($p = 0,045$), а к 12 мес – у 4 (10,3%) из 39 и у 7 (35%) из 20 соответственно ($p = 0,03$). Совместное носительство "нулевых" генотипов вышеуказанных генов ассоциируется с пониженным риском достижения БЦО к 6 и 12 мес терапии: OR = 4,3 ($p = 0,045$; 95% CI = 1,11–8,95) и OR = 4,7 ($p = 0,03$; 95% CI = 1,2–18,8) соответственно. Аналогичная картина распределений комбинаций генотипов наблюдалась и в отношении достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО – отсутствие Ph⁺-метафаз) через 12 мес терапии иматинибом: у 3 (8,6%) из 35 и у 8 (33,3%) из 24 при сочетанном носительстве "нулевых" генотипов у больных с ПЦО и без него соответственно ($p = 0,02$). Совместное носительство таких генотипов генов понижает риск достижения ПЦО к 12 мес терапии: OR = 5,3 ($p = 0,02$; 95% CI = 1,2–22,9).

Заключение. Впервые показана возможная связь носительства "нулевого" генотипа гена *GSTT1* в отдельности и совместно с "нулевым" генотипом *GSTM1* с риском прогрессии ХМЛ, а также впервые установлено возможное влияние совместного носительства "нулевых" генотипов указанных генов на эффективность терапии иматинибом.