

Таблица 3

Table 3

Токсичность двух режимов химиотерапии
Toxicity of two chemotherapy schedules

Вид токсичности	Схема I, число курсов	%	Схема II, число курсов	%
Тошнота, рвота Nausea, vomiting	40/49	81,6	15/37	40,5
Лейкопения I—II степени Leukopenia grade I—II	7/49	14,3	7/37	18,9
Тромбоцитопения I степени Thrombocytopenia grade I	4/49	8,2	2/37	5,4
Анемия I—II степени Anemia grade I—II	3/49	6,1	—	0
Нефротоксичность Nephrotoxicity	6/49	12,2	—	0
Нейротоксичность Neurotoxicity	3/49	6,1	—	0
Toxicities	Schedule I, cycles	%	Schedule II, cycles	%

Примечание. В числителе — количество курсов с токсичностью, в знаменателе — общее число курсов.

Note. Numbers in numerator are cycles with toxicity, numbers in denominator are cycle totals.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Булат Ю. В. Химиотерапия диссеминированной меланомы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
2. Егоров Г. Н., Синюков П. П., Горбунова В. А. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1997. — № 1. — С. 28—30.
3. Carey R., Anderson J., Green M. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1986. — Vol. 70, N 3. — P. 329—331.
4. Costanzi J. Malignant Melanoma. — New York, 1983.
5. Kirkwood J. M. // J. invest. Derm. — 1991. — Vol. 13. — P. 363—375.
6. Kokosch E. M., Trautinger F., Knobler R. M. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 15. — P. 193—197.

© Коллектив авторов, 2000

УДК 616.155.392-036.11-037:616-097

И. Г. Маркина, Н. Н. Тупицын, М. А. Волкова, М. А. Френкель

ВЛИЯНИЕ ИММУНОФЕНОТИПА БЛАСТНЫХ КЛЕТОК НА ПРОГНОЗ ОСТРОГО НЕЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

НИИ клинической онкологии

В последние два десятилетия накопились данные о том, что, кроме морфоцитохимической характеристики бластных клеток, отражающей вариант лейкоза, в прогнозе заболевания определенную роль играют цитогенетические аберрации и

cases with the affection of two or more systems. Analysis of response to aranose-containing chemotherapy with respect to previous treatment discovered that partial response was achieved only in 2 of 8 (25%) previously treated patients.

Table 3 summarizes toxicities of the two aranose-containing chemotherapy regimens. A total of 86 cycles were given including 49 cycles by schedule I and 37 cycles by schedule II.

Main toxicities in both schedules were nausea and vomiting which were reported two-fold more frequently during cisplatin-containing therapy (81.6% vs 40.5%). Hemopoietic effects were moderate and consisted of grade I—II leukopenia (14.3% vs 18.9%, for schedules I and II respectively) and grade I thrombocytopenia (8.2% vs 5.4%, for schedules I and II respectively); grade I—II anemia was seen in schedule I only (6.1%). Nephrotoxicity as a mild rise in urea and/or creatinine related to cisplatin was 12.2%. Neurotoxicity was also characteristic of cisplatin therapy (6.1%). All side effects were reversible, the chemotherapy was given on an out-patient basis and required no hospitalization.

Conclusions. 1. Response to aranose-containing chemotherapy combinations in cases with disseminated cutaneous melanoma was partial and reached an average of 30%.

2. The regimens were more effective as first-line chemotherapy.

3. The therapy has moderate toxicity and may be recommended for out-patient treatment.

7. Metz R., Weber B. // Ann. Med. — 1987. — Vol. 26, N 1. — P. 113—118.
8. Mulder N. H., Schraffordt-Koops H., Sleifer D. T. et al. // Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1990. — N 9. — P. A 1083.
9. Nathan F. E., Berd D., Sato T. et al. // J. exp. Clin. Cancer Res. — 1977. — Vol. 16, N 2. — P. 201—208.
10. Perevodchikova N. I., Gorbunova V. A., Orel N. F. et al. // Int. J. exp. Clin. Chemother. — 1992. — Vol. 5, N 4. — P. 231—236.
11. Rigel D. S. // CA: Cancer J. Clin. — 1996. — Vol. 46, N 4. — P. 195—198.
12. Tannenberger St. // Wiss. Beitr. M. Lter—Univ. — Halle; Wittenberg, 1986. — N 92. — P. 82—86.

Поступила 25.03.99 / Submitted 25.03.99

I. G. Markina, N. N. Tupitsyn, M. A. Volkova, M. A. Frenkel

EFFECT OF BLAST IMMUNOPHENOTYPE ON PROGNOSIS OF NON-LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Institute of Clinical Oncology

Over the last two decades the investigators gathered evidence in favor of the fact that beside morphocytochemical characteristics of blasts reflecting leukemia type, cytogenetic aberrations and immunological markers play a certain part in

иммунологические маркеры [8, 10, 14]. Прогностическое значение различных иммунологических маркеров при остром нелимфобластном лейкозе (ОНЛЛ) является предметом широких обсуждений. По мнению ряда авторов, существуют достоверные связи между экспрессией различных поверхностных антигенов и частотой полных ремиссий, их продолжительностью и выживаемостью больных. Среди антигенов, имеющих неблагоприятное прогностическое значение при ОНЛЛ, чаще всего называют CD7 [6, 7, 20, 21], CD34 [17, 19], CD33 [12], CD13 [11], CD14 [4], CD11b [4], HLA-DR [11], CD9 [4], TdT [13]. Экспрессия таких антигенов, как CD2 [2], CD15 [18], CD56 [21], на поверхности опухолевых клеток ассоциируется с лучшим ответом на лечение и выживаемостью больных. Другие исследователи [1, 5, 15] не подтвердили корреляцию между экспрессией отдельных антигенов и прогнозом заболевания.

Для оценки прогностической значимости иммунологических особенностей бластных клеток при ОНЛЛ была проанализирована группа больных, получивших одинаковую цитозар-идарубициновую программу в режиме 3 + 7. Идарубицин был синтезирован как препарат второго поколения антрациклинов, обладающий меньшей кардиотоксичностью по сравнению с даунорубомицином (рубомомицином). Идарубицин в 1990 г. включен экспертами FDA (США) в группу лекарственных препаратов класса IA для лечения ОНЛЛ, т. е. идарубицин признан препаратом первой линии в терапии ОНЛЛ. Замена даунорубицина на идарубицин в схеме 3 + 7 не привела к достоверному увеличению частоты ремиссий при ОНЛЛ (64,4% при даунорубицине, 69,4% при идарубицине) [16]. Ценность идарубицина состоит в том, что у 75% больных с ОНЛЛ ремиссия достигается после одного индукционного курса с идарубицином и только у 49% — при использовании даунорубицина, а выживаемость в течение 2 лет составляет 50% против 17% соответственно [3]. О значительной эффективности идарубицина говорит и возможность достижения ремиссии у большинства пациентов с неблагоприятными FAB-вариантами ОНЛЛ, что при использовании такого общепринятого препарата, как даунорубицин, было большой редкостью.

Обследовали 38 больных ОНЛЛ в возрасте от 14 до 62 лет (медиана 40 лет), получивших лечение в отделении химиотерапии гемобластозов ОНЦ РАМН за период с 1991 по 1997 г. Диагноз ОНЛЛ и установление варианта лейкоза в соответствии с FAB-классификацией основывались на стандартных морфоцитохимических критериях. Распределение больных в зависимости от FAB-варианта заболевания было следующим: M0 — 1 (2,63%), M1 — 8 (21,05%), M2 — 8 (21,05%), M3 — 5 (13,16%), M4эоз — 2 (5,26%), M4 — 8 (21,05%), M5A — 2 (5,26%), M5B — 0, M6 — 2 (5,26%), M7 — 1 (2,63%), M8 (M2баз) — 1 (2,63%).

Длительность заболевания к моменту начала химиотерапии колебалась от 0,5 до 4 мес (медиана 1 мес). У 4 больных заболевание стало исходом миелодиспластического синдрома — рефрактерной анемии с избытком бластов.

К моменту начала терапии общее состояние у 12 (31,6%) больных было удовлетворительным, у 15 (39,5%) — средней тяжести, у 11 (28,9%) больных — тяжелым. Тяжесть заболевания обуславливалась анемией, геморрагическим синдромом и лихорадкой. Лихорадка выше 38 °C отмечалась

disease prognosis [8,10,14]. There is much discussion of prognostic significance of immunological markers in acute non-lymphoblastic leukemia (ANLL). Some authors believe that there are reliable links between expression of surface antigens, the rate and duration of complete response, patients' survival. The most common antigens indicative of poor disease prognosis in ANLL are CD7 [6,7,9,20,21], CD34 [17,19], CD33 [12], CD13 [11], CD14 [4], CD11b [4], HLA-DR [11], CD9 [4], TdT [13]. Expression of antigens such as CD2 [2], CD15 [18], CD56 [21] on tumor cells is associated with a better response and survival. While other investigators [1,5,15] found no correlation between expression of individual antigens and disease prognosis.

To assess prognostic significance of immunological characteristics of blasts in ANLL we analyzed a group of patients receiving similar cytosar-idarubicin therapy by the 3+7 schedule. Idarubicin was synthesized as a second-generation anthracycline demonstrating a lower carditoxicity as compared to daunorubicin (rubomycin). In 1990 the FDA (USA) included idarubicin in the group of class Ia drugs for ANLL, i.e. idarubicin was recognized a first-line therapy for ANLL. Substitution of idarubicin for daunorubicin in the 3+7 schedule failed to increase the response rate in ANLL in a statistically significant manner (64.4% with daunorubicin vs 69.4% with idarubicin) [16]. However, idarubicin has the advantage of achieving a 75% response in ANLL after one injection cycle versus 49% with daunorubicin with the 2-year survival being 50% versus 17%, respectively [3]. Besides, idarubicin therapy results in remission of most patients with poor FAB types of ANLL while daunorubicin was rarely effective in such cases.

The study was performed in 38 patients with ANLL aged 14 to 62 years (median 40 years) who were managed at the Hemoblastosis Chemotherapy Department, BMCRC, RAMS during 1991 to 1997. The diagnosis of ANLL and leukemia type in accordance with the FAB classification was based on standard morphocytochemical tests. Case distribution with respect to FAB type was as follows: 1 (2.63%) patient had M0, 8 (21.05%) had M1, 8 (21.05%) had M2, 5 (13.16%) had M3, 2 (5.26%) had M4эos, 8 (21.05%) had M4, 2 (5.26%) had M5A, 0 had M5B, 2 (5.26%) had M6, 1 (2.63%) had M7 and 1 (2.63%) had M8 (M2bas).

Disease duration by chemotherapy start ranged from 0.5 to 4 months (median 1 month). In 4 cases the disease was an outcome of myelodysplastic syndrome (MDS) — refractory anemia with excess of blasts (RAEB).

By therapy start performance status was assessed as satisfactory in 12 (31.6%), moderately severe in 15 (39.5%) and severe in 11 (28.9%) patients. The disease severity was due to anemia, hemorrhagic syndrome and fever. 10 (26.3%) patients had fever above 38°C. Hemorrhagic syndrome of various severity was detected by therapy start in 11 (28.9%) patients. 7 (18.4%) cases presented with both bone marrow lesion and extramedullary events.

Severity of peripheral blood and bone marrow lesions was different in different patients (table 2).

Hemoglobin content varied from 3.2 to 13.0 g/dl. Severe anemia below 7.5 g/dl was found in 9 (23.7%) cases of whom 6 (15.8%) had hemoglobin levels under 6.5 g/dl. Platelet levels

Таблица 1

Характер экстрамедуллярных проявлений у больных ОНЛЛ
Extramedullary events in ANLL patients

FAB-вариант	Гингивит	Поражение				
		кожи	селезенки	лимфоузлов	миндали	мягких тканей
M4эоз M4eos				+		
M4	+	+				
M4	+		+			
M4	+					
M1	+			+	+	+
M1				+		
M5A				+		
FAB type	Gingivitis	skin	spleen	lymph nodes	tonsils	soft tissues
Lesion site						

у 10 (26,3%) больных. Геморрагический синдром различной степени выраженности к моменту начала терапии наблюдался у 11 (28,9%) пациентов. Помимо поражения костного мозга, у 7 (18,4%) больных были выявлены экстрамедуллярные проявления заболевания (табл. 1). Степень выраженности патологических изменений в периферической крови и костном мозге была различной (табл. 2).

Уровень гемоглобина колебался от 3,2 до 13,0 г/дл. Глубокая анемия ниже 7,5 г/дл наблюдалась у 9 (23,7%) больных, из них у 6 (15,8%) имелось снижение гемоглобина ниже 6,5 г/дл. Количество тромбоцитов варьировало от 10 до 249 тыс. в 1 мкл. Тромбоцитопения ниже 50 тыс. в 1 мкл наблюдалась у 18 (47,4%) больных, из них у 9 (23,7%) пациентов отмечалось снижение тромбоцитов ниже 30 тыс. в 1 мкл. Геморрагический синдром отмечался у 6 пациентов с тромбоцитопенией IV степени (менее 30 тыс. в 1 мкл). Границы колебания количества лейкоцитов в периферической крови составили 0,9—173 тыс. в 1 мкл. Лейкопения ниже 3 тыс. в 1 мкл отмечена у 9 (23,7%) больных, у 3 из них была выявлена лейкопения IV степени (менее 1000 клеток в 1 мкл). У 13 (34%) больных заболевание характеризовалось лейкоцитозом выше 30 тыс. в 1 мкл, у 3 из них количество лейкоцитов было выше 100 тыс. в 1 мкл. Количество бластных клеток периферической крови колебалось от 0 до 98%, бластных клеток в костном мозге — от 41 до 98%.

Полные ремиссии (ПР) были достигнуты у 60,5% пациентов (у 23 из 38).

Согласно данным литературы и нашим собственным наблюдениям, важную роль в прогнозе взрослых больных ОНЛЛ играют следующие клинико-гематологические показатели: возраст, уровень лейкоцитов и бластных клеток в периферической крови, вариант лейкоза в соответствии с FAB-классификацией, наличие экстрамедуллярных проявлений, глубина тромбоцитопении и лейкопии (табл. 3).

Не было различий в частоте достижения ПР, безрецидивной и общей выживаемости (БРВ и ОВ соответственно) в зависимости от клинико-гематологических показателей, за исключением возраста пациентов (табл. 4). Известно, что пожилой

Таблица 2

Выраженность патологических изменений в периферической крови и костном мозге у больных ОНЛЛ
Severity of peripheral blood and bone marrow changes in ANLL patients

Показатель	Медиана	Границы колебаний
Лейкоциты, тыс. в 1 мкл Leukocytes, thou per mcl	12,7	0,9—173,0
Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dl	8,35	3,2—13,0
Тромбоциты, тыс. в 1 мкл Platelets, thou per mcl	52,0	10,0—249,0
Бласты крови, % Blood blasts, %	58,0	0—98,0
Бласты в костном мозге, % Bone marrow blasts, %	78,0	41,0—98,0
Клеточность, тыс. в 1 мкл Cellularity, thou per mcl	90,0	7,0—615,0
Parameter	Median	Range

Таблица 3

Показатели, связанные с прогнозом ОНЛЛ
Characteristics related to ANLL prognosis

Показатель	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
FAB-вариант FAB type	M1 — M4эоз	M0, M4 — M8
Возраст, годы Age, years	< 60	> 60
Лейкоциты, тыс. в 1 мкл Leukocytes, thou per mcl	< 50	> 50
Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dl	> 7,5	< 7,5
Тромбоциты, тыс. в 1 мкл Platelets, thou per mcl	> 50	< 50
Бласты крови, % Blood blasts, %	< 50	> 50
Экстрамедуллярные проявления Extramedullary events	Отсутствуют/No	Имеются/Yes
Characteristic	Good prognosis	Poor prognosis

ranged from 10,000 to 249,000 per mcl. 18 (47,4%) patients had thrombocytopenia below 50,000 per mcl of whom 9 (23,7%) presented with platelet fall below 30,000 per mcl. 6 patients with grade IV thrombopenia (under 30,000 per mcl) also had hemorrhagic syndrome. Peripheral leukocyte contents varied from 900 to 173,000 per mcl. Leukopenia below 3,000 per mcl was detected in 9 (23,7%) cases of whom 3 had

Т а б л и ц а 4

T a b l e 4

Влияние клинико-гематологических показателей на прогноз ОНЛЛ / Characteristics related to ANLL prognosis

Показатель	Число больных	ПР		ОВ		БРВ	
		абс/%	p	мес	p	мес	p
FAB:							
благоприятный /good	24	15/62,5	0,5	5	0,819	13	0,45
неблагоприятный / poor	14	8/57		7		14	
Возраст, годы: Age, years:							
< 60	35	23/65,7	0,054	7	0,04	—	—
> 60	3	0/0		0,5			
Лейкоциты, тыс. в 1 мкл: Leukocytes, thou per mcl							
< 50	30	19/63	0,385	5	0,265	14	0,068
> 50	8	4/50		0,5		5	
Гемоглобин, г/дл: Hemoglobin, g/dl							
> 7,5	27	16/59	0,55	5	0,896	14	0,731
< 7,5	11	7/63		6		17	
Тромбоциты, тыс. в 1 мкл: Platelets, thou per mcl							
> 50	20	11/55	0,6	5	0,778	12	0,594
> 50	18	12/55		6		14	
Экстрамедуллярные проявления: Extramedullary events:							
отсутствуют / по	31	18/58	0,419	5	0,635	13	0,784
имеются / yes	7	5/71		7		14	
Characteristics	No. of cases	No./%	p	mos	p	mos	p
		CR		OS		DFS	

возраст больных является неблагоприятным прогностическим фактором. При оценке результатов современных программ терапии больных старше 60 лет процент получения ремиссии значительно ниже, чем у больных более молодого возраста: по данным литературы, ремиссии индуцируются у 95% больных моложе 30 лет, у 65% — в возрасте 30—50 лет, у 55% — в возрасте 50—60 лет и только у 35—40% больных старше 60 лет [22, 23].

Таким образом, при проведении стандартной полихимиотерапии по программе 3 + 7 с идарубицином клинико-гематологические показатели не позволяют с высокой долей достоверности выявить группы больных, различающихся по прогнозу и нуждающихся в возможной индивидуализации проводимой химиотерапии. По этой причине мы проанализировали значение иммунологических маркеров, отражающих линейную принадлежность и степень зрелости бластных клеток больных ОНЛЛ, в прогнозе заболевания.

Иммунологические маркеры исследовали путем использования моноклональных антител методом проточной

grade IV leukopenia (under 1,000 cells per mcl). 13 (34%) presented with leukocytosis above 30,000 per mcl, in 3 of them leukocyte count was above 100,000 per mcl. Blast rate in peripheral blood ranged from 0 to 98%, blasts in bone marrow were 41 to 98%.

Complete response (CR) was achieved in 60.5% (23/38) of the patients.

According to the published data and our findings the following clinical hematological characteristics play a significant role in prognosis of ANLL in adults: age, peripheral leukocyte and blast counts, leukemia FAB type, the presence of extramedullary events, thrombopenia and leukopenia severity (table 3).

There were no differences in the rates of CR, disease-free (DFS) and overall survival (OS) with respect to the clinical hematological characteristics except patient's age (table 4): advanced age was a poor prognostic factor. Rate of response to conventional therapy in patients above 60 years of age is much lower than in younger ones, cf. 95% of response in patients

цитометрии. В качестве положительной реакции учитывалась экспрессия более 20% антигенположительных клеток. Частота экспрессии различных иммунологических маркеров (табл. 5) была следующей: HLA-DR — 22/36 (61,1%), CD38 — 23/34 (67,65%), Т-клеточные антигены (CD7, CD5, CD4) — 11/37 (29,7%), миелоидные антигены (CD11b, CD15 — 20/37 (54,05%), В-клеточные антигены (CD19, CD22) — 5/35 (14,3%), эритроидные антигены (HAE-9, гликофорин-А — 7/35 (20%), CD10 — 5/37 (13,5%), CD34 — 6/34 (17,6%).

При статистическом анализе выявлено, что экспрессия ни одного из исследованных антигенов не влияла на частоту ПР ($p > 0,05$). Однако при экспрессии бластными клетками CD10-антигена ПР были индуцированы в 100% случаев, хотя достоверной разницы с CD10-группой (ПР 53%) не получено ($p = 0,06$) в связи с малочисленностью CD10+-группы.

В прогнозе заболевания имели значение 3 из 8 исследованных маркеров: CD38, миелоидные и В-клеточные антигены (близки к достоверности).

Экспрессия CD38-антигена положительно сказывалась на ОВ. Так, у больных в CD38+-группе медиана ОВ составила 10 мес, при CD38- — 1,5 мес ($p = 0,046$) (рис. 1).

Группа больных с наличием антигена CD38 на поверхности бластных клеток характеризовалась статистически достоверной более длинной продолжительностью ПР.

В CD38+-группе больных медиана продолжительности ПР составила 14 мес, в CD38-группе — 5 мес. Данные статистически значимы ($p = 0,0182$) (рис. 2).

Большая продолжительность ОВ коррелировала с экспрессией миелоидных антигенов. При экспрессии миелоидных антигенов на поверхности бластных клеток (20 больных) медиана была равна 10 мес, 25% больных прожили более 43 мес с момента начала терапии. При отсутствии экспрессии миелоидных антигенов медиана длительности заболевания составила 4 мес. Данные статистически достоверны ($p = 0,05$) (рис. 3).

Аналогичная картина наблюдалась и при экспрессии бластными клетками В-клеточных антигенов. Медиана ОВ при наличии изученных В-антигенов на поверхности бластных клеток составила 46 мес, при их отсутствии — 5 мес ($p = 0,06$) (рис. 4.).

Таким образом, на основании проведенного исследования можно говорить о самостоятельном прогностическом

Таблица 5

Уровни значимости различий по частоте ПР, ОВ и БРВ в зависимости от экспрессии иммунологических маркеров
Significance of differences in CR, OS and DFS with respect to expression of immunological markers

Маркеры	ПР		БРВ		ОВ	
	число (%)	p^*	медиана, мес	p^{**}	медиана, мес	p^{**}
HLA-DR:						
—	8/14(57)	0,48	13	0,9	5	0,94
+	14/22(64)		14		5	
CD38:						
—	4/11(36)	0,1	5	0,0182	1,5	0,046
+	15/23(65)		14		10	
T / N-cell:						
—	15/26(58)	0,5	14	0,687	5	0,6
+	7/11(64)	0,5	11		5	
Миелоидные: Myeloid						
—	9/17(53)	0,34	11	0,49	4	0,05
+	13/20(60)		14		10	
B / B-cell:						
—	16/30(53)	0,27	13	0,99	5	0,06
+	4/5(80)		14		43	
Эритроидные: Erythroid						
—	16/28(57)	0,67	13	0,38	5	0,82
+	4/7(57)		5		5	
CD 10:						
—	17/32(53)	0,06	14	0,44	4	0,5
+	5/5(100)		13		18	
CD34:						
—	17/28(61)	0,48	14	0,93	5	0,86
+	3/6(50)		12		4	
Markers	No. (%)	p^*	median, mos	p^{**}	median, mos	p^{**}
	CR		DFS		OS	

Примечание. Одна звездочка — тест Фишера, две — Лог-ранк-тест. В числителе — число больных с ПР, в знаменателе — общее число больных.

Note. *, Fisher exact test; **, log-rank test. Numbers in the numerator are cases with CR, numbers in the denominator are total number of cases.

under 30, 65% in patients aged 30 to 50, 55% in patients aged 50 to 60 and only 35–40% in patients above 60 years of age [22,23].

Since clinical and hematological characteristics fail to stratify patients with respect to prognosis after standard polychemotherapy by 3+7 schedule and to select those requiring individual approach we analyzed prognostic significance of immunological markers of blast lineage and maturity in ANLL.

The study of the immunological markers was involved flow cytometry with monoclonal antibodies. Expression of more than 20% of antigen-positive cells was considered positive. The immunological markers had the following expression frequencies: HLA-DR 22/36 (61.1%), CD38 23/34 (67.65%), N-cell

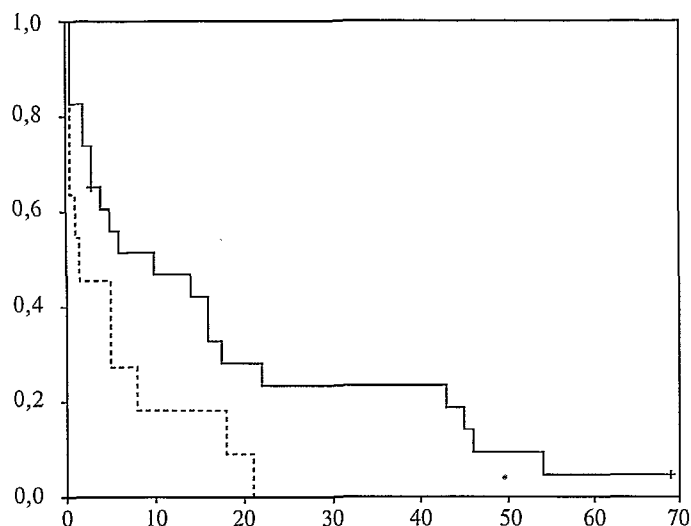


Рис. 1. Общая выживаемость больных ОНЛЛ в зависимости от экспрессии СВ38-антигена на поверхности бластных клеток. Здесь и на рис. 2—4: сплошная линия — наличие соответствующего антигена, пунктирная линия — его отсутствие.

По оси абсцисс: здесь и на рис. 3, 4 — общая выживаемость, мес; на рис. 2 — безрецидивная выживаемость, мес; по оси ординат: здесь и на рис. 3, 4 — кумулятивная вероятность выживания или (рис. 2) отсутствия рецидива.

Fig.1. Overall survival of ANLL patients with respect to CD38 expression on blasts.

Here and in figs.2-4 solid line shows antigen expression, dotted line shows no antigen expression.

Numbers on the x axis are months of overall survival here and in figs.3, 4; months of disease-free survival in fig.2; numbers on the y axis are cumulative probabilities of survival in figs.3, 4 and of no relapse in fig.2.

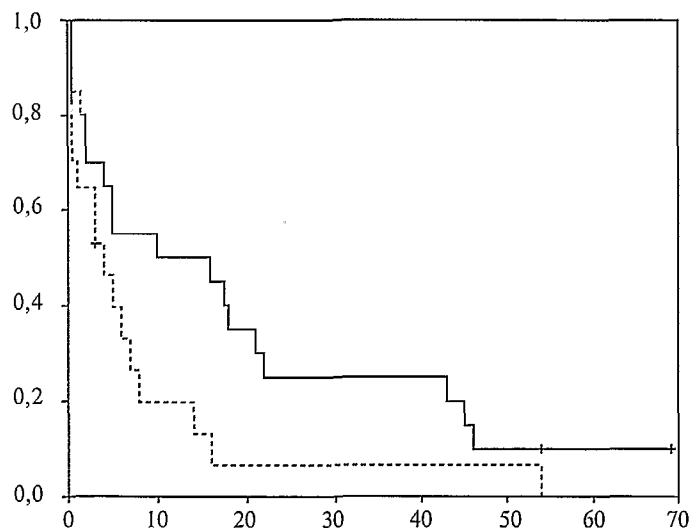


Рис. 3. Общая выживаемость больных ОНЛЛ в зависимости от экспрессии миелоидных антигенов.

Fig.3. Overall survival in ANLL with respect to expression of myeloid antigens.

значении отдельных поверхностных антигенов на бластных клетках больных ОНЛЛ. На основании этого анализа можно сделать вывод, что при применении цитозар-идарубициновой программы, не влияя на частоту ПР, экспрессия CD38, В-клеточных и миелоидных антигенов означает большую их продолжительность. По всей вероятности, клетки, экспрессирующие данные антигены, оказываются

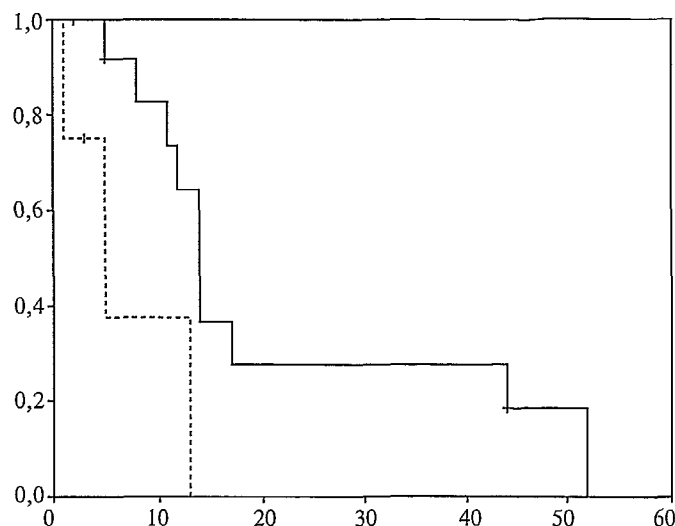


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость (в мес; ось абсцисс) при ОНЛЛ у взрослых в зависимости от экспрессии CD38-антигена.

Fig.2. Disease-free survival (mos, x axis) of adult ANLL patients with respect to CD38 expression.

antigens (CD7, CD5, CD4) 11/37 (29.7%), myeloid antigens (CD11b, CD15) 20/37 (54.05%), B-cell antigens (CD19, CD22) 5/35 (14.3%), erythroid antigens (HAE-9, glycophorin-A) 7/35 (20%), CD10 5/37 (13.5%), CD34 6/34 (17.6%).

Statistical analysis of differences demonstrated that expression of none of the antigens had effect on CR ($p < 0.05$). While a 100% CR was achieved in cases with CD10 expression on blasts, though the difference in comparison with CD10-negative cases (CR 53%) was not statistically significant ($p = 0.06$) because there were too few CD10-positive cases. Three of 8 markers tested were significant for disease prognosis: CD38, myeloid and B-cell antigens (approaching statistical significance).

CD38 expression was a positive OS factor. Median OS in CD38-positive cases was 10 months against 1.5 months in CD38-negative patients ($p = 0.046$) (fig.1).

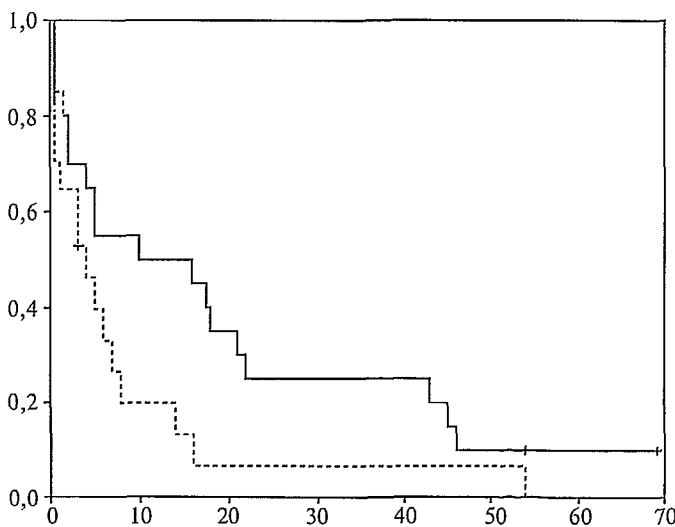


Рис. 4. Общая выживаемость больных ОНЛЛ в зависимости от экспрессии В-клеточных антигенов.

Fig.4. Overall survival in ANLL with respect to expression of B-cell antigens.

более чувствительными к сочетанию цитозара с идарубицином, что позволяет элиминировать более значительную долю лейкозной популяции по сравнению с бластными клетками, не несущими на своей поверхности этих маркеров.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baer M. R., Stewart C. C. et al. //Leukemia. — 1998. — N 12. — P. 317.
2. Ball E. D., Davis R. B. et al. //Blood. — 1991. — Vol. 77. — P. 2242.
3. Berman E., Hudis C. et al. //Semin. Oncol. — 1989. — Vol. 6. — P. 30.
4. Bradstock K., Matthews J. et al. //Blood. — 1994. — Vol. 84. — P. 1220.
5. Cioli S., Leoni F. et al. //Haematologica. — 1993. — Vol. 78. — P. 151.
6. Del Poesta G., Stasi R. et al. //Leukemia. — 1994. — N 8. — P. 388.
7. Del Poesta G., Stasi R. et al. //Leuk. Lymphoma. — 1995. — Vol. 17. — P. 111.
8. Heim S., Mitelman F. //Cancer. — 1992. — Vol. 70. — P. 1701.
9. Kita K., Miwa H. et al. //Blood. — 1993. — Vol. 87. — P. 2399.
10. Knapp W. //Cancer Rev. — 1987. — N 8. — P. 66.
11. Kristensen J. S., Hokland R. //Leuk. Res. — 1991. — Vol. 15. — P. 693.
12. Lanza F., Rigolin G. M. et al. //Leuk. Lymphoma. — 1994. — Vol. 13. — P. 81.
13. Lo Coco F., Lopez M. et al. //Haematol. Oncol. — 1989. — N 7. — P. 167.
14. Neame P. V., Soamboonsrup P. et al. //Blood. — 1986. — Vol. 68. — P. 1355.
15. Nully Broun P., Jurlander J. et al. //Leuk. Res. — 1997. — Vol. 21. — P. 985.
16. Reiffers Y., Huguet F. R. et al. //Int. symp. therapy AC Leuk., 5-th: Abstracts. — Pome, 1991.
17. Rigolin G. M., Latorraca A. et al. //Boll Soc. Ital. Biol. Sper. — 1993. — Vol. 69. — P. 301.
18. Schwarsinger I., Valent P. et al. //J. Clin. Oncol. — 1990. — N 8. — P. 423.
19. Solary E., Casasnovas R. O. et al. //Leukemia. — 1992. — N 6. — P. 393.
20. Urbano-Ispizua A., Matutes E. et al. //Br. J. Haematol. — 1992. — Vol. 81. — P. 178.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.-006.04-073.916:616.6

С. Г. Аверинова, А. В. Кашкадаева, Р. И. Габуня,
Н. Е. Кушлинский, С. В. Ширяев, Г. Д. Дмитриева

НЕФРОУРОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ И МОНИТОРИНГ НА БАЗЕ КОМПЛЕКСНОЙ РЕНОСЦИНТИГРАФИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

НИИ клинической онкологии

Известно, что наличие в анамнезе у онкологических больных врожденных и приобретенных заболеваний мочевыделительной системы (МВС), ятрогенных заболеваний почек, паранеопластических нефропатий часто может приводить к осложнениям в процессе интенсивного лечения и в реабилитационном периоде. Так как скорость нарастания изменений функции почек, протекающих в течение длительного периода, в ряде случаев клинически не проявляется, то при таком развитии почечной дисфункции лабораторный контроль оказывается слабочувствительным [3, 9, 10]. В онкологической клинике при отсутствии своевременной адекватной оценки и коррекции выявленных отклонений функции МВС резко ограничивается спектр известных методов лечения.

Patients with CD38 expression on blasts had a statistically longer CR: median CR duration in CD38-positive cases was 14 months against 5 months in CD38-negative ones. The differences are statistically significant ($p=0.0182$) (fig.2).

Longer OS correlated with expression of myeloid antigens. Median OS was 10 months in 20 cases with expression of myeloid antigens on blasts, 25% survived 43 months from therapy start. Median OS in cases with no myeloid antigen expression was 4 months. The differences are statistically significant ($p=0.05$) (fig.3).

A similar situation was observed with expression of B-cell antigens on blasts. Median OS in cases with B-cell antigen expression on blasts was 46 months against 5 months without the expression ($p=0.06$) (fig.4).

In conclusion, our findings suggest that expression of some surface antigens on blasts has prognostic value in ANLL. Expression of CD38, B-cell and myeloid antigens had no effect on the rate of CR but correlated with longer CR in patients on cytosar-idarubicin therapy. It seems that cells expressing these antigens are more sensitive to cytosar-idarubicin treatment which eliminates a greater portion of leukemic population as compared to blasts not expressing these markers.

21. Vidrales M. B., Orfao A. et al. //Leukemia. — 1993. — N 7. — P. 2026.
22. Walters R. S., Kantarjian H. M. et al. //Cancer. — 1987. — Vol. 60. — P. 149.
23. Zittoun R., Baudard M. et al. //Acute myelogenous leukaemia //Cancer in the Elderly /Ed Fentiman. — Oxford, 1994. — P. 125—143.

Поступила 10.06.99 / Submitted 10.06.99

S.G.Averinova, A.V.Kashkadayeva, R.I.Gabunia,
N.E.Kushlinsky, S.V.Shiryayev, G.D.Dmitrieva

COMPLEX RENOSCINTIGRAPHY-BASED NEPHROUROLOGICAL SCREENING AND MONITORING IN CANCER TREATMENT

Institute of Clinical Oncology

Inherited or acquired urinary lesions, iatrogenic renal disease, paraneoplastic nephropathy contribute to intra- or post-therapy complications in cancer patients. Laboratory control may be low-sensitive since the increase in renal dysfunction may not be clinically detectable [3,9,10]. Failure to correct the urinary system dysfunction due to its late detection limits the choice of treatment strategies.

Available radionuclide urinary system investigation techniques and gamma-radiation control software are based on a downward diagnosis, i.e. (1) renal blood flow; (2) effective renal plasma flow, (3) glomerular filtration or tubular extraction rate depending upon target specificity of the label. These tests measure renal hemodynamical asymmetry and serious