

ВЛИЯНИЕ ВТОРИЧНОЙ МИЕЛОДИСПЛАЗИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

Наталья Юрьевна ДЬЯЧКОВА¹, Игорь Борисович КОВЫНЕВ², Елена Николаевна ВОРОПАЕВА²,
Галина Викторовна ШАМАЕВА¹, Анна Сергеевна ЛЯМКИНА²

¹МБУЗ Государственная клиническая больница № 2
630051, Новосибирск, ул. Ползунова, 21

²ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, Новосибирск, Красный пр., 52

Обследовано 103 пациента с лимфомами, они были разделены на две группы: первая группа – больные без признаков миелодисплазии до начала лечения (n = 36), вторая – пациенты с диспластическими изменениями в костном мозге (n = 67). Показано, что выживаемость в двух группах и эффективность терапии достоверно отличалась. Цитоморфологические признаки дисплазии костного мозга могут быть использованы для прогноза прогрессии лимфомы и ее рефрактерности к лечению.

Ключевые слова: вторичный миелодиспластический синдром, лимфома, цитология миелодисплазии, выживаемость, прогноз, рефрактерность к терапии.

Введение

В последние десятилетия в гематологии достигнуты значительные успехи, принципиально изменились подходы в лечении, улучшился прогноз для больных гемобластозами [1]. Заболевания, для которых ранее не существовало эффективной специфической терапии, стали потенциально излечимыми, увеличилось число и продолжительность ремиссий. В настоящее время полная ремиссия достигается у 60 % больных неходжкинскими злокачественными лимфомами и более чем у 80 % пациентов с лимфомой Ходжкина [2, 3]. Однако существуют факторы, которые снижают эффективность противоопухолевой терапии. Одним из них является вторичная миелодисплазия, которая обнаруживается еще до начала специфической терапии. Под вторичной миелодисплазией, или дисмиелопоэзом, понимают комплекс морфологических нарушений в клетках костного мозга, который выявляется на фоне существующей опухоли крови, при злокачественных образованиях, после химио- и лучевой терапии, при анемиях и других заболеваниях [4]. Ее следует отличать от первичного миелодиспластического синдрома, который представляет собой клональное заболевание, возникающее на уровне стволовой клетки и характеризующееся неэффективным гемопоэзом, клинически про-

являющимся цитопениями в периферической крови [5]. В последнее десятилетие особое внимание уделяется изучению биологических и клинических особенностей гемобластозов с диспластическими изменениями клеток. Ряд исследовательских групп рассматривают вторичную миелодисплазию (ее отдельные варианты) в качестве неблагоприятного прогностического признака [2, 6, 7]. Вместе с тем многие вопросы патогенеза дисмиелопоэза при онкогематологических заболеваниях, причины и роль дисплазии кроветворения в формировании цитопении и неэффективного гемопоэза, влияние миелодисплазии на течение заболеваний и эффективность терапии изучены недостаточно.

Целью данного исследования послужило изучение влияния миелодисплазии, выявляемой в костном мозге при первичной диагностике злокачественных лимфом, до начала лечения, на эффективность терапии, прогноз заболевания и уровень четырехлетней выживаемости пациентов.

Материал и методы

Группу обследованных составили 103 пациента – 73 больных (70,9 %) неходжкинскими лимфомами и 30 (29,1 %) человек, страдающих лимфомой Ходжкина. Анализируя выживаемость пациентов, выделили две группы боль-

Дьячкова Н.Ю. – к.м.н., врач-лаборант, e-mail: post_gem@mail.ru

Ковынев И.Б. – д.м.н., проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: kovin_gem@mail.ru

Воропаева Е.Н. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: vena.81@mail.ru

Шамаева Г.В. – к.м.н., врач-гематолог, e-mail: post_gem@mail.ru

Лямкина А.С. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии: anna_lyam@mail.ru

ных вне зависимости от варианта гемобластоза: группа 1 – 36 (35,0 %) больных без признаков миелодисплазии в дебюте опухолевой прогрессии, группа 2 – 67 (65,0 %) пациентов с наличием диспластических изменений в костном мозге на начальном этапе.

Оценку дисплазии элементов костного мозга проводили в соответствии с критериями, предложенными Mufti G.J. и соавторами [8], принятыми в качестве стандарта в классификации Всемирной организации здравоохранения. В эритроидном ряду в процентах определяли число клеток с мегалобластоидными признаками, многоядерных форм, эритрокариоцитов с наличием анизо- и пойкилоцитоза, цитоплазматических мостиков, признаков кариорексиса, эритроцитов с наличием базофильной пунктации, телец Жолли. Дисплазию эритроидного ростка диагностировали при наличии более 50 % измененных форм. Оценивали не менее 25 клеток. Гранулоцитарный росток расценивали как дисплазированный при наличии более 50 % клеток с признаками дисплазии: анизоцитозом гранулоцитов, гиперсегментацией ядер нейтрофилов, гипогрануляцией, наличием пельгероидных форм. Анализировали не менее 25 клеток. Дисплазию мегакариоцитарного ростка устанавливали при наличии микроформ и/или одноядерных форм мегакариоцитов более чем в 50 % клеток. Подсчитывали не менее 6 клеток. Ростки гемопоэза со сниженной клеточностью рассматривали как недисплазированные.

Многолетнюю выживаемость пациентов в группах исследовали с помощью метода анализа цензурированных данных с использованием функции вероятности выживания, называемой множительной оценкой, которая впервые была предложена Капланом и Майером [9].

Результаты и обсуждение

Четырехлетняя выживаемость у больных первой группы 1 составила 83,0 %, у больных с признаками миелодисплазии – 25,5 %. Построенные кривые выживаемости по Каплану – Майеру демонстрировали уровень логрангового критерия, верифицирующего достоверность расхождения графиков, равный $p = 0,00005$, что говорит об очень высоком достигнутом уровне значимости отличий (рис.).

Патогенетические механизмы формирования вторичной миелодисплазии являются отражением процессов, протекающих в организме при опухолевой прогрессии. В работах ряда авторов также было показано, что общие патологические сдвиги в геноме опухолевой клетки направлены на приобретение ею химиорезистентности и способности выживать при нарастании агрессии внеклеточных онкосупрессорных факторов [10]. Эти процессы отражают степень общей нестабильности генома опухолевой клетки как основы ее злокачественного потенциала. Быстрота накопления в субстрате опухоли химиорезистентных клонов отражается на выживаемости больных.

Основой опухолевой прогрессии новообразований являются многочисленные генетические

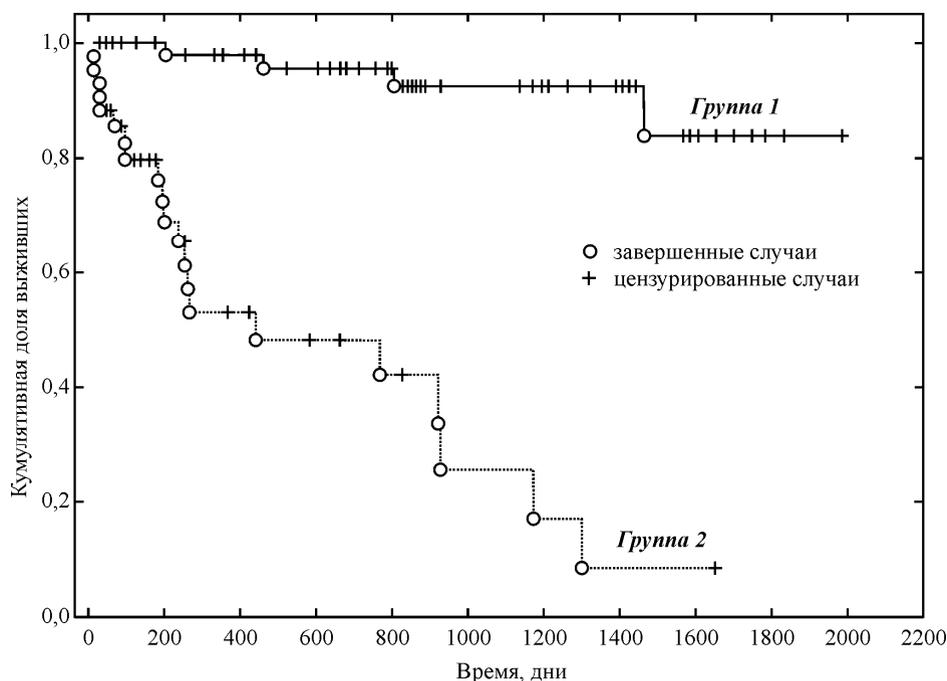


Рис. Выживаемость у больных гемобластозами за 4-летний период наблюдения. Группа 1 – 36 больных без признаков миелодисплазии на этапе диагностики основного заболевания, группа 2 – 67 пациентов с наличием диспластических изменений в костном мозге; каждый период учитывался по последней точке наблюдения

события, происходящие в опухолевой клетке, вектор которых направлен на максимальное торможение апоптоза [11]. Последнее приводит к неуязвимости злокачественных пролифераций к онкосупрессорным факторам иммунобиологического надзора и к низкой эффективности цитостатиков, результативность лечения которыми, как оказалось, также опосредована программой клеточной гибели [12]. Одним из механизмов ускользания для неопластических клеток является синтез растворимых форм рецепторов к проапоптотическим цитокинам. Эти протеины конкурируют с нормальными рецепторами, инактивируя соответствующие интерлейкины. При этом нивелируется влияние на опухоль онкосупрессорных факторов цитокиновой природы, секретируемых иммунными клетками, микроокружением и немалигнизированными аналогами опухолевого клона. Однако нормальные ростки гемопоэза также не могут избежать супрессивного влияния этих веществ, тем более выраженного, при массивных опухолевых очагах в плацдарме кроветворения [13]. В результате наблюдается нарастание апоптоза и в нормальных гемопоэтических клетках костного мозга, торможение пролиферации и дифференцировки гемопоэтических предшественников [14, 15]. Морфологически в тканях наблюдаются признаки дисплазии, которые, в сущности, отражают процесс программированной клеточной гибели и апоптотическую готовность клеток ткани [14]. Таким образом, наличие морфологических признаков повышенной готовности элементов костного мозга к апоптозу является своеобразным индуктором нарушения спектра экспрессируемых белков опухолевой клеткой, что свидетельствует о нестабильности генетического аппарата опухолевых клонов, приобретаемой на этапах опухолевой прогрессии, появлении химиорезистентных клонов, что сказывается на выживаемости этих пациентов.

Заключение

Наличие миелодисплазии в дебюте онкогематологического заболевания является универсальным цитоморфологическим критерием более высокой вероятности неблагоприятного прогноза течения заболевания, химиорезистентности опухоли и, как следствие, меньшей трехлетней выживаемости по сравнению с пациентами без диспластических изменений элементов костного мозга.

Список литературы

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. Программное лечение лейкозов. Москва. 2002. 166–179.
Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Isaev V.G. Programmed leucosis treatment. M., 2002. 166–179.

2. Клиническая онкогематология / *Ред. М.А. Волкова*. М.: Медицина, 2007. 336 с.
Clinical oncohematology / *Ed. M.A. Volkova*. M.: Medicine, 2007. 336 p.
3. Gisselbrecht C., Mounier N., Singh Gill D. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era // *J. Clin. Oncol.* 2010. 28. (27). 4184–4190.
4. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes // *Blood*. 2009. 114. (5). 937–951.
5. Boulwood J., Wainscoat J.S. Clonality in the myelodysplastic syndromes // *Int. J. Hematol.* 2001. 73. (4). 411–415.
6. Abel G.A., Van Bennekom C.M., Stone R.M., Anderson T.E., Kaufman D.W. Classification of the myelodysplastic syndrome in a national registry of recently diagnosed patients // *Leuk. Res.* 2010. 34. (7). 939–941.
7. Muftic G.J., Bennett J.M., Goasguen J. et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) // *Haematologica*. 2008. 93. (11). 712–717.
8. Howard O.M., Gribben J.G., Neuberg D.S. et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival // *J. Clin. Oncol.* 2002. 20. (5). 1288–1294.
9. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // *J. Am. Stat. Assoc.* 1958. 53. 457–481.
10. Nagata S. Apoptosis by death factor // *Cell*. 1997. 88. 355–365.
11. Johnstone R.W., Ruefli A.A., Lowe S.W. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy // *Cell*. 2002. 108. (2). 153–164.
12. Komeno Y., Kitaura J., Kitamura T. Molecular bases of myelodysplastic syndromes: lessons from animal models // *J. Cell. Physiol.* 2009. 219. (3). 529–34.
13. Дьячкова Н.Ю. Цитологические особенности вторичных миелодисплазий при лимфомах: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2009.
D'yachkova N.Yu. Cytologic features of secondary myelodysplasias at lymphomas: dis. ... kand. med. sci. Novosibirsk, 2009.
14. Ковынев И.Б. Антигенная характеристика мононуклеарных клеток периферической крови больных неходжкинской злокачественной лимфомой на различных этапах опухолевой прогрессии: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1993.
Kovunev I.B. Antigenic characteristic of mononuclear cells of peripheral blood of patients with non-Hodgkin malignant lymphoma at various stages of tumor progression: dis. ... kand. med. sci. Novosibirsk, 1993.

INFLUENCE OF SECONDARY MYELOYDYSPLASIA ON SURVIVAL RATE OF PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMAS

Natalia Yurievna D'YACHKOVA¹, Igor Borisovich KOVYNEV², Elena Nikolaevna VOROPAEVA², Galina Viktorovna SHAMAEVA¹, Anna Sergeevna LYAMKINA²

¹State Clinical Hospital № 2
630051, Novosibirsk, Polzunov st., 21

²Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

103 patients with lymphoma have been examined, they were divided into two groups: one group – without signs of myelodysplasia prior to treatment (n = 36), the second – with dysplastic changes in bone marrow (n = 67). It has been shown that survival rates in two groups and the effectiveness of the therapy significantly differ. Cytomorphologic signs of bone marrow dysplasia can be used for lymphoma progression prognosis and treatment refractoriness.

Key words: secondary myelodysplastic syndrome, lymphoma, myelodysplasia cytology, survivability, prognosis, treatment refractoriness.

D'yachkova N.Y. – candidate of medical sciences, doctor-laboratory assistant, e-mail: post_gem@mail.ru

Kovynev I.B. – doctor of medical sciences, professor of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: kovin_gem@mail.ru

Voropaeva E.N. – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: vena.81@mail.ru

Shamaeva G.V. – candidate of medical sciences, hematologist, e-mail: post_gem@mail.ru

Lyamkina A.S. – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: anna_lyam@mail.ru