Клиническая онкогематология. 2015;8(4):413–419
ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Гематологическое улучшение — вариант благоприятного противоопухолевого ответа на лечение азацитидином при острых миелоидных лейкозах и миелодиспластических синдромах

И.И. Кострома[1], С.В. Грицаев[1], Е.В. Карягина[2], А.С. Низамутдинова[3], И.С. Мартынкевич[1], К.М. Абдулкадыров[1]

[1] ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА РФ, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

[2] ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация,198205

[3] Александровская городская больница № 17, пр-т Солидарности, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 193312

РЕФЕРАТ

Цель. Поиск вариантов ответа на лечение азацитидином, связанных с улучшением показателей общей выживаемости (ОВ) больных с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и миелодиспластическими синдромами (МДС).

Методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 14 больных ОМЛ и 13 больных МДС в возрасте 39–84 года, которым назначался азацитидин по 75 мг/м^2 подкожно в течение 7 последовательных дней каждые 28 дней. Эффективность оценивали по модифицированным критериям IWG 2006 г. ОВ рассчитывали от даты начала терапии азацитидином.

Результаты. Число проведенных курсов было 2–25. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 6 (22,2 %) больных, включая 4 ОМЛ и 2 МДС. Костномозговая полная ремиссия (кмПР) констатирована у 1 (3,7 %) пациента с МДС. Гематологическое улучшение зафиксировано у 11 (40,7 %) больных, из которых 5 были с ОМЛ и 6 — с МДС. Общий ответ составил 66,7 % (18 из 27 больных). Не обнаружено связи эффективности терапии с возрастом, вариантом заболевания, длительностью предшествующего периода, исходными уровнями гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов, зависимостью от трансфузий эритроцитной взвеси и тромбоконцентрата. Терапия расценена как неэффективная у 9 (33,3 %) больных. У 4 пациентов с ОМЛ и 3 — с МДС констатирована стабилизация с сохранением потребности в трансфузии компонентов крови. У 2 больных отмечено постепенное повышение числа бластных клеток в костном мозге. При сроке наблюдения 2–29 мес. медиана ОВ всех больных составила 11,5 мес. Медиана ОВ в группе

Clinical oncohematology. 2015;8(4):413–419
ONCO clinical HEMATOLOGY

MYELOID MALIGNANCIES

Hematological Improvement is a Favorable Response to Azacitidine in Patients with Acute Myeloid Leukemias and Myelodysplastic Syndromes

Il Kostroma[1], SV Gritsaev[1], EV Karyagina[2], AS Nizamutdinova[3], IS Martynkevich[1], KM Abdulkadyrov[1]

[1] Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

[2] Municipal Hospital No. 15, 4 Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

[3] Alexandrovskaya Municipal Hospital No. 17, 4 pr-t Solidarnosti, Saint Petersburg, Russian Federation, 193312

ABSTRACT

Aim. To evaluate types of response to azacitidine associated with improvement of overall survival (OS) rates of patients with acute myeloid leukemias (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS).

Methods. A retrospective analyses of medical records of 14 AML patients and 13 MDS patients at the age of 39 to 84 treated with azacitidine at a dose of 75 mg/m^2 subcutaneously for 7 subsequent days every 28 days was performed. The therapy effectiveness was evaluated according to modified 2006 IWG criteria. The OS was calculated beginning with the date of initiation of the azacitidine therapy.

Results. From 2 to 25 azacitidine cycles was performed. Complete remission (CR) was achieved in 6 patients (22.2 %) including 4 AML and 2 MDS patients. Bone marrow remission (mCR) was diagnosed in 1 MDS patient (3.7 %). Hematological improvement was obtained in 11 patients (40.7 %) including 5 AML and 6 MDS patients. The overall response was 66.7 % (18 to 27 patients). There was no correlation between the therapy effectiveness and patients' age, disease type, duration of the previous period, baseline hemoglobin, leukocytes, and platelets levels, and dependence on transfusions of erythrocyte suspension and thromboconcentrate. The therapy was considered ineffective in 9 patients (33.3 %). Stabilization with retained requirements of blood component transfusion was observed in 4 AML and 3 MDS patients. 2 patients presented gradual increase of the blast cell count in the bone marrow. The follow-up period was 2–29 months. The median OS of all patients was 11.5 months. The median OS of patients with CR, mCR and hematological improvement

больных с ПР, кмПР и гематологическим улучшением была значимо больше, чем у пациентов со стабилизацией и прогрессированием, — 15,9 *vs* 7,4 мес. (p = 0,010).
Заключение. Снижение потребности в переливаниях компонентов крови и/или стабильное улучшение показателей крови при назначении азацитидина связано с улучшением ОВ больных ОМЛ и МДС.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, миелодиспластические синдромы, азацитидин, гематологическое улучшение, общая выживаемость.

Получено: 6 апреля 2015 г.
Принято в печать: 22 октября 2015 г.

Для переписки: Иван Иванович Кострома, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024;
тел.: +7(812)717-58-57; e-mail: obex@rambler.ru

Для цитирования: Кострома И.И., Грицаев С.В., Карягина Е.В. и др. Гематологическое улучшение — вариант благоприятного противоопухолевого ответа на лечение азацитидином при острых миелоидных лейкозах и миелодиспластических синдромах. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):413–419.

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-413-419

was significantly greater than that in the group of patients with stable disease and progression: 15.9 versus 7.4 months, respectively (p = 0,010).
Conclusion. Reduction of transfusion requirement and/or stable improvement of peripheral blood levels due to azacitidine administration are associated with improved OS rates of AML and MDS patients.

Keywords: acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, azacitidine, hematological improvement, overall survival.

Received: April 6, 2015
Accepted: October 22, 2015

For correspondence: Ivan Ivanovich Kostroma,
16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024;
Tel.: +7(812)717-58-57; e-mail: obex@rambler.ru

For citation: Kostroma II, Gritsaev SV, Karyagina EV, et al. Hematological Improvement is a Favorable Response to Azacitidine in Patients with Acute Myeloid Leukemias and Myelodysplastic Syndromes. Clinical oncohematology. 2015;8(4):413–419 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-413-419

ВВЕДЕНИЕ

Для лечения пожилых больных с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и развернутыми стадиями миелодиспластических синдромов (МДС) предложено несколько терапевтических опций, цель которых варьирует от полного излечения до поддержания приемлемого качества жизни. Это аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), интенсивная цитостатическая терапия, включающая курсы высокодозной консолидации, терапия низкой интенсивности и поддерживающее лечение, предполагающее преимущественно трансфузии компонентов крови [1].

Разбор вариантов лечебного пособия позволяет признать, что применение двух первых из указанных выше опций возможно лишь у ограниченного числа больных ОМЛ и МДС старше 65–70 лет. Это обусловлено низким общим статусом из-за сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой системы, ограничивающих возможность назначения цитостатических препаратов в полных дозах и увеличивающих частоту, а также тяжесть токсических осложнений с удлинением межкурсовых интервалов. С возрастом значимо возрастает вероятность обнаружения неблагоприятных хромосомных аберраций, связанных с низкой эффективностью индукционных курсов и высокой частотой ранних рецидивов [2–4]. Иными словами, агрессивная химиотерапия в большинстве случаев не приводит к ожидаемому улучшению общей выживаемости (ОВ) пожилых больных ОМЛ и МДС [5, 6].

Неутешительные результаты отмечаются и при терапии низкой интенсивности гидроксимочевиной или малыми дозами цитарабина [7]. Несмотря на увеличение частоты полных ремиссий (ПР) после курсов малых доз цитарабина (18 *vs* 1 % при назначении гидроксимочевины; p = 0,000) и улучшение ОВ, 2-летний период переживает не более 5 % пациентов, среди которых нет больных с неблагоприятным кариотипом.

Регистрация гипометилирующх препаратов или азануклеозидов (азацитидин, децитабин) для лечения больных МДС, включая варианты с 20–30 % бластных клеток в костном мозге, которые, согласно классификации ВОЗ, относятся к ОМЛ, позволила существенно изменить клиническую ситуацию. Так, в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании III фазы AZA-001 было продемонстрировано значимое увеличение медианы ОВ больных МДС промежуточного-2 и высокого риска по международной системе оценки прогноза (IPSS), получавших азацитидин: 24,5 *vs* 15 мес. в группе больных, которым проводилась интенсивная химиотерапия, применялись малые дозы цитарабина или поддерживающая терапия (p = 0,0001) [8]. Последующий дополнительный анализ результатов данного исследования подтвердил приоритет азацитидина в значимом улучшении результатов лечения пожилых больных (медиана возраста 70 лет) с 20–30 % бластных клеток в костном мозге, которые не были кандидатами на стандартную индукционную терапию «7+3» [9].

A. Quintas-Cardama и соавт. [10] при ретроспективном анализе данных 671 больного ОМЛ в возрасте 65 лет и старше, получавших интенсивную химиотерапию с введением цитарабина в высоких дозах или гипометилирующие препараты, не обнаружили различия между группами по показателям 2-летней безрецидивной выживаемости и медиане ОВ: 28 *vs* 39 %, p = 0,843 и 6,7 *vs* 6,5 мес., p = 0,413 соответственно. Учитывая меньшее число ПР у больных, которым назначались азануклеозиды, авторы предположили, что эффективный контроль за лейкозным клоном, независимо от исходного уровня бластных клеток в костном мозге, возможен и при других вариантах ответа помимо ПР. Уменьшение смертности от осложнений агрессивного лечения в подобных клинических ситуациях улучшает показатели длительной выживаемости, сопоставимые с таковыми при проведении высокодозной терапии.

Данный клинико-гематологический феномен, а именно контролирование объема лейкозных клеток при минимальной гематологической и негематологической токсичности, дает основание рассматривать многими авторами азануклеозиды как «bridge-therapy» (переходный этап лечения) для больных МДС моложе 65 лет в период подготовки к аллоТГСК [11–13].

Терапевтические возможности гипометилирующих препаратов в совокупности с особенностями механизма лечебного воздействия определяют актуальность клинической проблемы выделения вариантов противоопухолевого ответа, что позволяет обосновать целесообразность продления терапии. Следует отметить, что для решения этой задачи в большинстве исследований независимо от нозологического варианта используются критерии оценки эффективности терапии, предложенные для больных МДС [14]. Оправданность такого подхода объясняется тем, что улучшение выживаемости пожилых больных, у большинства из которых ОМЛ является результатом естественного развития МДС, часто связано со снижением потребности в трансфузиях эритроцитов и уменьшением риска развития кардиальных осложнений, спровоцированных персистирующей анемией как таковой и/или вторичным гемосидерозом.

Цель исследования — оценить эффективность лечения больных ОМЛ и МДС азацитидином для выделения вариантов ответа, сопряженных с улучшением показателей ОВ.

Несмотря на небольшое число больных, получавших азацитидин, решение о проведении данного анализа было продиктовано клинической потребностью в оптимизации лечения пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) азануклеозидами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализу подвергнуты данные 27 больных в возрасте 39–84 года. Больных 65 лет и старше было 25 (92,6 %). У 13 больных диагностирован МДС и у 14 ОМЛ. Диагноз у всех включенных в настоящее исследование пациентов установлен в соответствии с критериями классификации ВОЗ [15]. Кариотип изучали стандартным методом. Результаты обследования представлены в табл. 1.

Характеристика больных МДС. Медиана возраста составила 65 лет (диапазон 39–81 год). В 12 (92,3 %) случаях диагностирован МДС *de novo* и в 1 — вторичный. Длительность периода от верификации диагноза до назначения азацитидина варьировала от 1 до 48 мес. Ранее никто из больных не получал цитостатические или гипометилирующие препараты.

Количество бластных клеток в костном мозге превышало 5 %: у 3 больных диагностирована рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (РАИБ-1) и у 10 — РАИБ-2. Кариотип изучен у 8 больных. Выявлены нормальный ($n = 4$), сложный кариотип ($n = 1$) и разные варианты одиночных и двойных аберраций ($n = 3$). Регулярные трансфузии эритроцитной взвеси и тромбоконцентрата получали 7 и 8 больных соответственно.

Характеристика больных ОМЛ. Больные были в возрасте 44–84 года (медиана 72 года). У 4 больных имел место ОМЛ *de novo*. В анамнезе других 10 пациентов было указание на предшествующее заболевание: МДС ($n = 8$) и хронические МПЗ ($n = 2$). По морфологическим, цитохимическим и иммунологическим характеристикам было выделено два варианта: с созреванием (М2 по классификации FAB) у 13 больных и миеломоноцитарный (М4 по классификации FAB) у 1 больного. Число бластных клеток в миелограмме было 20,0–45,6 % (медиана 22,5 %).

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	ОМЛ, $n = 14$	МДС, $n = 13$
Диапазон (медиана) возраста, лет	44–84 (72)	39–81 (65)
Тип заболевания, *n*		
De novo	4	12
Из предшествующего МДС	8	—
Из предшествующего ХМПЗ	2	—
Вторичный	—	1
Кариотип, *n*		
Нормальный	4	4
Комплексный	1	1
Другие аберрации	4	3
Зависимость от трансфузий, *n*		
Эритроцитов	9	7
Тромбоконцентрата	5	8
Диапазон (медиана) бластных клеток в костном мозге, %	20,0–45,6 (22,5)	7,2–19,0 (12,0)
Показатели периферической крови, диапазон (медиана)		
Гемоглобин, г/л	42–145 (82,5)	52–120 (85,0)
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	1,6–8,5 (3,5)	1,3–7,1 (3,3)
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	10–939 (107,5)	14–421 (50,0)

При цитогенетическом исследовании у 4 больных выявлен нормальный кариотип и у 1 — сложный, а также обнаружены другие виды хромосомных аберраций ($n = 4$). Зависимость от трансфузий эритроцитной взвеси и тромбоконцентрата имела место у 9 и 5 больных соответственно.

Период от момента диагностики ОМЛ или предшествующего ему МПЗ до начала терапии азацитидином продолжался 1–48 мес. В течение этого времени 2 пациента с хроническими МПЗ получали сдерживающее лечение и 1 больной ОМЛ — индукционное.

Азацитидин назначался по 75 мг/м^2/сут подкожно однократно в течение 7 дней. Проведение последующих циклов планировалось через 28 дней от начала предыдущего, но в ряде случаев интервал увеличивался на 1–5 дней. Дополнительно больным назначали аллопуринол по 300 мг/сут (всем во время первых 3 циклов, в последующем — по результатам изучения миелограммы), ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки и ко-тримоксазол по 960 мг 3 раза в неделю. Трансфузии эритроцитной взвеси осуществляли для поддержания гемоглобина на уровне 85–90 г/л или выше в случае сопутствующей сердечно-сосудистой патологии либо неудовлетворительного состояния больного. Тромбоконцентрат переливали при уровне тромбоцитов ниже 10×10^9/л или для купирования геморрагического синдрома независимо от показателей в клиническом анализе крови.

Для оценки эффективности терапии были использованы модифицированные авторами статьи критерии IWG 2006 г. [14]:

- полная ремиссия (ПР) — бластные клетки в костном мозге менее 5 %, отсутствие признаков дисплазии, гемоглобин 110 г/л и более, тромбоциты 100×10^9/л и более, абсолютное число нейтрофилов 1×10^9/л и более;

- костномозговая полная ремиссия (кмПР) — бластные клетки в костном мозге менее 5 %;
- стабилизация — отсутствие нарастания числа бластных клеток в течение не менее 8 нед., но при сохранении потребности в трансфузиях компонентов крови;
- гематологическое улучшение — повышение уровня гемоглобина не менее чем на 20 г/л и/или снижение потребности в трансфузиях не менее чем на 50 %, повышение уровня тромбоцитов не менее чем на 30×10^9/л.

Дополнительные условия для констатации гематологического улучшения:

- продолжительность ответа в течение не менее 8 нед.;
- стабильное число костномозговых бластных клеток или его снижение/повышение до уровня, не соответствующего критериям ремиссии.

Прогрессирование:

- при МДС — нарастание числа бластных клеток с переходом в прогностически более неблагоприятный вариант или трансформацией в ОМЛ;
- при ОМЛ — увеличение бластных клеток не менее чем на 30 % от исходного уровня.

Лечение оценивали как эффективное при достижении ПР, кмПР или гематологического улучшения.

ОВ рассчитывали от времени назначения азацитидина. Случаи, когда при достижении одного из вариантов ответа больной переводился на другую терапию, рассматривались как цензурированные с последним визитом в день начала нового лечения. При отсутствии ответа и переводе больного на сдерживающее лечение или «терапию резерва» судьба больного отслеживалась до даты окончания сбора данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Число курсов азацитидина, проведенных отдельным пациентам, было 2–25.

ПР достигнута у 6 (22,2 %) больных, включая 4 с ОМЛ и 2 с МДС; кмПР была констатирована у 1 (3,7 %) пациента с МДС. Гематологическое улучшение зафиксировано у 11 (40,7 %) больных: 5 — с ОМЛ и 6 — с МДС. Таким образом, общий ответ составил 66,7 % (18 из 27 больных).

Больные с ПР и кмПР были в возрасте 48–84 года. ПР была зафиксирована после 4–7 курсов, а кмПР — после 6-го курса. Исключение составил 1 пациент с М4-вариантом ОМЛ, когда период от диагностики болезни до назначения азацитидина не превышал 4 мес. Предшествующее цитостатическое лечение у данного больного включало два индукционных курса «5+2» (без эффекта).

Больные с гематологическим улучшением были в возрасте 41–81 год. Период от диагностики миелоидного заболевания до назначения азацитидина был в диапазоне 1–48 мес. Ответ был зарегистрирован после 2–6 курсов.

При корреляционном анализе не выявлено связи эффективности терапии с возрастом (< или > 60 лет), вариантом заболевания (ОМЛ или МДС), длительностью предшествующего периода (< или > 6 мес.), исходным уровнем гемоглобина (< или > 90 г/л), лейкоцитов (< или $> 3 \times 10^9$/л) и тромбоцитов (< или $> 50 \times 10^9$/л), а также с зависимостью от трансфузий эритроцитной взвеси и тромбоконцентрата.

У 5 больных ПР сохраняется в течение 1–12 мес. Прогрессирование констатировано у 2 больных: с ОМЛ — через 2 мес. после установления ПР и с РАИБ-2 со сложным кариотипом — через 13 мес. после достижения кмПР.

В группе с гематологическим улучшением у 3 пациентов с ОМЛ и 1 — с МДС через 2–19 мес. после достигнутого эффекта выявлено нарастающее ухудшение лабораторных показателей с увеличением уровня бластных клеток в миелограмме, расцененное как прогрессирование, с последующим летальным исходом.

У 9 (33,3 %) больных терапия азацитидином была признана неэффективной. Так, у 4 больных ОМЛ и 3 — МДС, несмотря на отсутствие нарастания числа бластных клеток в костномозговом пунктате, сохранялась потребность в регулярных трансфузиях компонентов крови. У 2 других больных при морфологическом мониторинге выявлено постепенное увеличение количества бластных клеток. Вместе с тем следует отметить, что 4 из 7 больных со стабилизацией остаются под наблюдением в течение 4–11 мес.

В большинстве случаев прогрессирования ОМЛ и МДС больным назначались малые дозы цитарабина. Ни у одного из больных противоопухолевого ответа не достигнуто.

Период наблюдения за больными, включенными в исследование, составил 2–29 мес., медиана ОВ всех больных — 11,5 мес. (рис. 1).

При распределении больных в группы по эффективности азацитидина медиана ОВ больных с ПР, кмПР и гематологическим улучшением оказалась значимо выше, чем в группе больных со стабилизацией и прогрессированием, — 15,9 *vs* 7,4 мес. соответственно; $p = 0{,}010$ (рис. 2).

Для последующего обсуждения полученных результатов была рассчитана отдельно медиана ОВ больных с гематологическим улучшением ($n = 11$), которая составила 10,2 мес., и пациентов со стабилизацией ($n = 7$) — 8 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечебный эффект азацитидина опосредован реэкспрессией генов-супрессоров опухоли вследствие подавления

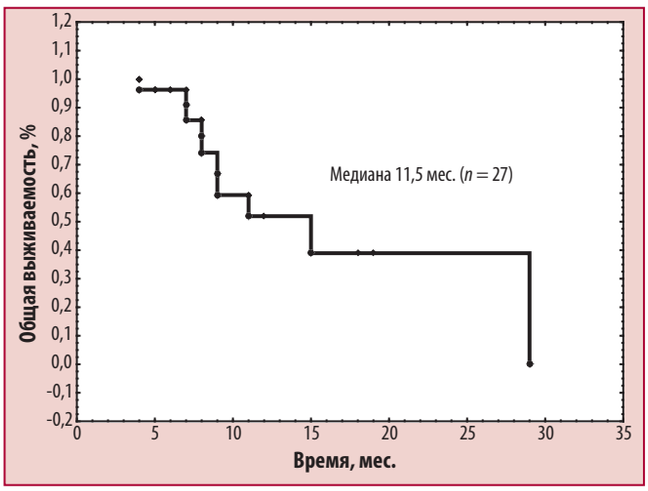

Рис. 1. Общая выживаемость всех больных, включенных в исследование

Fig. 1. Overall survival rate of all patients enrolled in the study

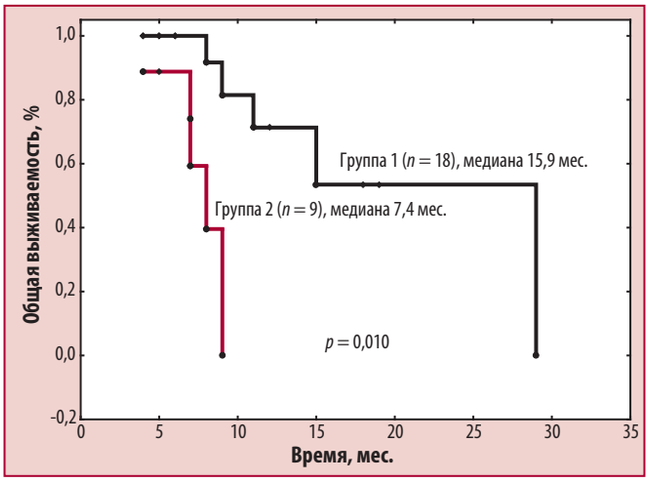

Рис. 2. Общая выживаемость в группах с различной эффективностью азацитидина. Группа 1 — больные с полной ремиссией, костномозговой полной ремиссией и гематологическим улучшением. Группа 2 — больные со стабилизацией и прогрессированием

Fig. 2. Overall survival in groups with different efficacy of azacitidine. Group 1, patients with compete remission, bone marrow complete remission, and hematological improvement. Group 2, patients with stabilization and progression

функциональной активности ДНК-метилтрансферазы, что в конечном итоге приводит к нормализации процессов дифференцировки, старения и апоптоза лейкозных клеток [16]. При этом способность встраиваться не только в ДНК, но и в РНК рассматривается как принципиальное условие клинического превосходства азацитидина над децитабином. При одинаковой частоте ответов значимое улучшение ОВ по сравнению со стандартными видами терапии продемонстрировано только у больных МДС, получавших азацитидин [17, 18].

Гипометилирующие препараты проявляют свой противоопухолевый эффект в период S-фазы клеточного цикла. В связи с этим при проведении отдельного курса удается воздействовать на небольшую часть клеток патологического клона. Данный феномен обусловливает отсроченное развитие наилучшего из возможных ответов у больных ОМЛ и МДС при назначении гипометилирующих препаратов [19]. Этим же объясняется и повышенный интерес гематологов к поиску клинических и лабораторных маркеров, связанных с вероятностью ответа на азацитидин. Не менее принципиальным является выделение предикторов, сопряженных с улучшением ОВ. С одной стороны, это продиктовано экономическими соображениями; с другой — возможностью существенно продлить жизнь пожилых больных без необходимости в полной санации костного мозга и подготовить молодых пациентов с МДС к аллоТГСК без дополнительной органотоксичности.

Так, по данным многофакторного анализа, проведенного L. Pleyer и соавт. [20], вероятность улучшения ОВ больных ОМЛ сопряжена с назначением азацитидина в качестве первой линии терапии и достижением гематологического улучшения. При этом предшествующее назначение цитостатических препаратов, изменяющих естественное течение болезни, значимо ухудшает ОВ.

В свою очередь, F. Ramos и соавт. [21], используя данные 371 больного ОМЛ из регистра ALMA, выделили факторы, суммарный анализ которых позволяет стратифицировать пациентов, получающих в первой линии терапии азацитидин, на три группы с разной ОВ (так называемая шкала European ALMA score, E-ALMA). Эти факторы — общий статус по шкале ECOG (0 *vs* 1–2 *vs* 3–4 балла), исходный уровень лейкоцитов (≤ 10 *vs* $> 10 \times 10^9$/л) и кариотип (нормальный *vs* патологический).

Негативное влияние на ОВ при терапии азацитидином оказывают аберрантный статус метилирования не менее 2 генов и высокий уровень глобального метилирования, сложный кариотип с 3 и более хромосомными аберрациями, сохраняющаяся потребность в регулярных трансфузиях эритроцитной взвеси, мутационный статус гена *TP53* [22–27]. Вместе с тем, несмотря на широкий спектр предлагаемых предикторов, следует признать, что прогностическая значимость большинства из них, и прежде всего молекулярно-генетических аберраций, нуждается в дополнительном подтверждении [19]. Немаловажное значение имеет низкая частота обнаружения отдельных аберраций у больных ОМЛ и МДС, а также недоступность молекулярно-генетических исследований для большинства гематологических центров.

В связи с этим более привлекательным для практических целей представляется использование отдельных клинических показателей. Назначение азацитидина в качестве первой линии терапии можно считать одним из них [20]; другой — достижение противоопухолевого ответа на лечение, включая не только варианты ремиссии, но и гематологическое улучшение.

Последний тезис подтверждается, в частности, результатами проведенного исследования. Медиана выживаемости в группе с ПР, кмПР и гематологическим улучшением составила 15,9 мес., что значимо выше, чем у пациентов со стабилизацией болезни и сохраняющейся потребностью в трансфузиях компонентов крови или прогрессированием (7,4 мес.). О клинически благоприятном значении снижения интенсивности трансфузионной терапии или полного отказа от нее в совокупности со стабильным улучшением показателей крови свидетельствуют отчасти худшие показатели ОВ у больных со стабилизацией.

Феномен улучшения выживаемости больных ОМЛ и МДС при достижении гематологического улучшения, вероятно, обусловлен частичным подавлением патологического клона, создающего условия для увеличения объема нормального кроветворения [19]. Дополнительным фактором может быть и положительное воздействие азацитидина на стромальное микроокружение [28]. Нельзя исключать и биологические особенности лейкозных клеток ОМЛ с уровнем бластных клеток 20–29 % [29].

Независимо от механизмов, опосредующих клиническое улучшение, следует обратить внимание на тот факт, что принципиальное условие для достижения данного эффекта — продолжающаяся терапия азацитидином. В противном случае следует ожидать быстрой потери ответа с прогрессированием болезни [30].

Вместе с тем небольшое число больных с указанными выше вариантами ответа не дает оснований для окончательного заключения о негативном прогнозе в случае констатации стабилизации заболевания. Иначе говоря, отсутствие дальнейшего нарастания числа бластных клеток даже при условии сохраняющейся потребности

в регулярных трансфузиях не всегда должно рассматриваться как повод для отказа от дальнейшего лечения. Основанием для такого предварительного заключения могут быть данные A. Nazha и соавт. [31]. В группе из 291 больного МДС высокого риска с медианой возраста 70 лет (диапазон 35–99 лет), получавших гипометилирующие препараты, в течение первых 6 мес. лечения авторы зафиксировали ПР, частичную ремиссию, гематологическое улучшение и стабилизацию у 10, 5, 10 и 49 % пациентов соответственно. При дальнейшем лечении в группе со стабилизацией у 20 % больных отмечено улучшение качества ответа с достижением ПР, частичной ремиссии или гематологического улучшения, у 79 % — сохранялась стабилизация и только у 1 % — констатирована трансформация в ОМЛ.

Гематологическое улучшение в проведенном исследовании было зафиксировано после 2–6 курсов. Это дает нам основание рекомендовать проведение не менее 6 курсов для окончательной оценки результатов терапии и принятия решения о дальнейшей тактике лечения. В то же время приведенные выше данные литературы свидетельствуют о том, что в случае отсутствия прогрессии ОМЛ или МДС в виде нарастания числа бластных клеток отмена терапии не всегда представляется оправданной. Исходя из наших собственных данных, медиана выживаемости пациентов со стабилизацией болезни составляет 8 мес., несмотря на сохраняющуюся потребность в переливаниях компонентов крови. Таким образом, приобретает актуальность проблема поиска предикторов, которые позволили бы корректно выделить из состава группы со стабилизацией больных с вероятностью ответа на продолжение терапии азацитидином. Определение таких факторов планируется при увеличении количества больных после лечения и увеличении длительности периода наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, улучшение показателей общей выживаемости, которое рассматривается как цель лечения пожилых больных ОМЛ и МДС, не являющихся кандидатами на агрессивную цитостатическую терапию, и молодых больных МДС (< 65 лет) на период поиска совместимого донора для проведения аллоТГСК, возможно не только при достижении ПР или кмПР, но и в случае снижения частоты переливаний компонентов крови и/или стабильном улучшении показателей крови, т. е. при регистрации гематологического улучшения. Минимальное число курсов, которое необходимо провести для определения раннего ответа на азацитидин, составляет 6. Выбор тактики ведения, когда после 6 курсов терапии азацитидином отмечается стабилизация болезни, должен осуществляться по данным комплексного обследования пациента, включая оценку соматического статуса, результатов морфологических, гистологических и цитогенетических методов исследования.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.В. Грицаев, И.И. Кострома.
Сбор и обработка данных: И.И. Кострома, С.В. Грицаев, Е.В. Карягина, А.С. Низамутдинова.
Предоставление материалов исследования: И.И. Кострома, Е.В. Карягина, А.С. Низамутдинова, И.С. Мартынкевич.
Анализ и интерпретация данных: С.В. Грицаев, И.И. Кострома, К.М. Абдулкадыров.
Подготовка рукописи: И.И. Кострома.
Окончательное одобрение рукописи: С.В. Грицаев, К.М. Абдулкадыров.
Административная поддержка: К.М. Абдулкадыров, Е.В. Карягина, А.С. Низамутдинова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Грицаев С.В. Миелодиспластические синдромы. В кн.: Гематология. Национальное руководство по гематологии. Под ред. О.А. Рукавицина. М: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 300–33.
[Gritsaev SV. Myelodysplastic syndromes. In: Rukavitsin OA, ed. Gematologiya. Natsional'noe rukovodstvo po gematologii. (Hematology. National guidelines in hematology.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. p. 300–33. (In Russ)]
2. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М. и др. Возрастные особенности кариотипа больных острым миелоидным лейкозом. Терапевтический архив. 2011;1:51–5.
[Gritsaev SV, Martynkevich IS, Abdulkadyrov KM, et al. Age-related features of karyotype of patients with acute myeloid leukemias. Terapevticheskii arkhiv. 2011;1:51–5. (In Russ)]
3. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М. и др. Комплексный кариотип — маркер крайне неблагоприятного прогноза у больных острыми миелоидными лейкозами и развернутыми вариантами миелодиспластического синдрома старше 70 лет с высоким индексом коморбидности. Терапевтический архив. 2012;7:16–21.
[Gritsaev SV, Martynkevich IS, Abdulkadyrov KM, et al. Complex karyotype is a marker for extremely unfavorable prognosis in patients with acute myeloid leukemia and marked myelodysplastic syndrome in patients over 70 years old with high co-morbidity index. Terapevticheskii arkhiv. 2012;7:16–21. (In Russ)]
4. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Запреева И.М. и др. Эффективность первого и повторного курсов индукционной терапии больных de novo острым миелоидным лейкозом. Бюллетень СО АМН 2013;33(1):67–75.
[Gritsaev SV, Martynkevich IS, Zapreeva IM, et al. Efficacy of the first and repeated courses of induced therapy of patients with de novo acute myeloid leukemia. Byulleten' SO AMN. 2013;33(1):67–75. (In Russ)]
5. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood 2001;98(5):1302–11. doi: 10.1182/blood.v98.5.1302.
6. Burnett A, Wetzler M, Lowenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(5):487–94. doi: 10.1200/jco.2010.30.1820.
7. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer. 2007;109(6):1114–24. doi: 10.1002/cncr.22496.
8. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009;10(3):223–32. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70003-8.
9. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(4):562–9. doi: 10.1200/jco.2009.23.8329.
10. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Blood. 2012;120(24):4840–5. doi: 10.1182/blood-2012-06-436055.
11. De Padua Silva L, de Lima M, Kantarjian H, et al. Feasibility of allo-SCT after hypomethylating therapy with decitabine for myelodysplastic syndrome. Bone Marrow Transplant. 2009;43(11):839–43. doi: 10.1038/bmt.2008.400.
12. Field T, Perkins J, Huang Y, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2010;45(2):255–60. doi: 10.1038/bmt.2009.134.
13. Lubbert M, Bertz H, Muller MJ, Finke J. When azanucleoside treatment can be curative: nonintensive bridging strategy before allografting in older patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2013;31(6):822–3. doi: 10.1200/jco.2012.46.4222.

14. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. 2006;108(2):419–25. doi: 10.1182/blood-2005-10-4149.

15. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute myeloid leukemia: rationale and important changes. Blood. 2008;114(5):937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.

16. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Кострома И.И. Азацитидин при остром миелобластном лейкозе и миелодиспластическим синдроме. Гематология и трансфузиология. 2012;1:23–9.

[Gritsaev SV, Martynkevich IS, Kostroma II. Azacitidine in acute myeloblast leukemia and myelodysplactic syndrome. Gematologiya i transfuziologiya. 2012;1:23–9. (In Russ)]

17. Smith BD, Beach CL, Mahmoud D, et al. Survival and hospitalization among patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or decitabine in a large managed care population: a real-world, retrospective, claims-based, comparative analysis. Exp Hematol Oncol. 2014;3(1):1–6. doi: 10.1186/2162-3619-3-10.

18. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, et al. 5-Azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome – a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2010;95(2):303–10. doi: 10.3324/haematol.2009.010611.

19. Sauntharajah Y. Key clinical observations after 5-azacytidine and decitabine treatment of myelodysplastic syndromes suggest practical solutions for better outcomes. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2013:511–21. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.511.

20. Pleyer L, Burgstaller S, Girschikofsky M, et al. Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-study Group. Ann Hematol. 2014;93(11):1825–38. doi: 10.1007/s00277-014-2126-9.

21. Ramos F, Thepot S, Pleyer L, et al. Azacitidine frontline therapy for unfit acute myeloid leukemia patients: clinical use and outcome prediction. Leuk Res. 2015;39(3):296–306. doi: 10.1016/j.leukres.2014.12.013.

22. Abaigar M, Ramos F, Benito R, et al. Prognostic impact of the number of methylated genes in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias treated with azacytidine. Ann Hematol. 2013;92(11):1543–52. doi: 10.1007/s00277-013-1799-9.

23. Bejar R, Lord A, Stevenson K, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. Blood. 2014;124(17):2705–12. doi: 10.1182/blood-2014-06-582809.

24. Hwang KL, Song MK, Shin HJ, et al. Monosomal and complex karyotypes as prognostic parameters in patients with International Prognostic Scoring System higher risk myelodysplastic syndrome treated with azacitidine. Blood Res. 2014;49(4):234–40. doi: 10.5045/br.2014.49.4.234.

25. Xicoy B, Jimenez MJ, Garcia O, et al. Results of treatment with azacitidine in patients aged ≥75 years included in the Spanish Registry of Myelodysplastic Syndromes. Leuk Lymphoma. 2014;55(6):1300–3. doi: 10.3109/10428194.2013.834532.

26. Bally C, Ades L, Renneville A, et al. Prognostic value of TP53 gene mutations in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia treated with azacitidine. Leuk Res. 2014;38(7):751–5. doi: 10.1016/j.leukres.2014.03.012.

27. Calvo X, Nomdedeu M, Navarro A, et al. High levels of global DNA methylation are an independent adverse prognostic factor in a series of 90 patients with de novo myelodysplastic syndrome. Leuk Res. 2014;38(8):874–81. doi: 10.1016/j.leukres.2014.04.015.

28. Poloni A, Maurizi G, Mattiucci D, et al. Azacitidine treatment in high risk myelodysplastic patients in complete haematological remission reverts mesenchymal stem cells to a normal phenotype. Blood. 2014;124(21): Abstract 1904.

29. Hasserjian RP, Campigotto F, Klepeis V, et al. De novo acute myeloid leukemia with 20–29% blasts is less aggressive than acute myeloid leukemia with ≥30% blasts in older adults: a Bone Marrow Pathology Group study. Am J Hematol. 2014;89(11):e193–9. doi: 10.1002/ajh.23808.

30. Voso MT, Breccia M, Lunghi M, et al. Rapid loss of response after withdrawal of treatment with azacitidine: a case series in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukemia. Eur J Haematol. 2013;90(4):345–8. doi: 10.1111/ejh.12079.

31. Nazha A, Sekeres MA, Garcia-Manero G, et al. Outcomes of patients with myelodysplastic syndromes who achieve stable disease after treatment with hypomethylating agents. Blood. 2014;124(21): Abstract 3273.