

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Трудности
диагностики лимфом
и множественной миеломы**

**Причины неудач
лечения лимфомы
Ходжкина**

**Лечение эритропоэтинами:
за и против**

**Лучевая диагностика
легочных инфекций**

5 лет гливека в России

2

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ONCOHEMATOLOGY

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

докт. мед. наук проф. М.А. Волкова

Заместитель главного редактора

Докт. мед. наук проф. Д.Ш. Османов

Ответственный секретарь

канд. мед. наук А.Д. Ширин

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Докт. мед. наук Е.А. Демина

Докт. мед. наук Г.С. Тумян

Докт. мед. наук проф. М.А. Френкель

Докт. мед. наук А.В. Попа

Канд. мед. наук А.И. Павловская

Докт. мед. наук проф. Б.П. Копнин

Докт. мед. наук проф. Е.В. Домрачева

Канд. мед. наук Е.В. Чигринова

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. M.A. Volkova, MD

Deputy Editor

Prof. D.Sh. Osmanov, MD

Executive Secretary

A.D. Shirin, PhD

EDITORIAL BOARD

E.A. Demina, MD

G.S. Tumyan, MD

Prof. M.A. Frenkel, MD

A.V. Popa, MD

A.I. Pavlovskaya, PhD

Prof. B.P. Kopnin, MD

Prof. E.V. Domracheva, MD

E.V. Chigrinova, PhD

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 г .

Адрес редакции:

125009, Москва,

ул. Б. Дмитровка, д. 9, стр. 7.

тел./факс: 8(495) 252-96-19,

629-78-25.

e-mail: abv@abvpress.ru

www.netoncology.ru

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкогематология»
обязательна

Заведующая редакцией Е.В. Колесникова

Редактор Т.Е. Дубинина

Корректор Т.А. Афанасьева

Дизайн и верстка А.В. Амаспюр

ISSN 1818-8346.

Онкогематология. 2007. № 2. 1—80

© ООО «АБВ-пресс», 2007

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору за соблюдением
законодательства в сфере массовых
коммуникаций и охране культурного
наследия 9 июня 2005 г.
ПИ № ФС77-21308

Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж 1500 экз.

2
2007

СОДЕРЖАНИЕ

ДИАГНОСТИКА ГЕМОБЛАСТОЗОВ

А.М. Ковригина, Н.А. Пробатова

Дифференциальная диагностика неходжкинских В-клеточных лимфом	4
---	---

В.В. Байков

Трудности морфологической диагностики множественной миеломы.	10
---	----

КЛИНИКА И ТЕРАПИЯ

Л.А. Мазурок, О.А. Коломейцев, Г.С. Тумян, А.М. Ковригина, Т.Т. Кондратьева,

Е.Н. Шолохова, Н.Н. Тупицын, И.Е. Тюрин, В.А. Уткина, Е.А. Османов

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	16
---	----

Е.А. Демина, Г.С. Тумян, Е.Н. Унукова, Н.Е. Кондратьева,

А.Г. Бородкина, Т.И. Зайцева, О.М. Мелузова, С.В. Ширяев

Современные возможности лечения первичных больных лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения.	24
---	----

В.В. Птушкин

Дискуссионные вопросы применения эритропозтинов в лечении анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями	31
---	----

Р.А. Подгурская, В.В. Пишибиева

Использование эритропозтина для лечения анемии при гематологических заболеваниях.	37
---	----

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Н.В. Жуков

Тяжелая анемия необычного генеза у больной диссеминированным раком желудка	40
--	----

Е.Е. Гришина

Острое воспаление орбиты, имитирующее метастаз, у больного первично-множественными злокачественными опухолями	47
--	----

ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

Т.Р. Алексеева

Лучевая диагностика инфекционных поражений легких у больных гемобластозами	50
--	----

И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия

Синдром гиперкальциемии при онкогематологических заболеваниях	59
---	----

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

Материалы 48-го ежегодного конгресса Американского общества гематологов	63
---	----

Международный форум по вопросам лечения хронического миелолейкоза.	76
---	----

ЮБИЛЕЙ	80
--------------	----

C O N T E N T S

DIAGNOSIS OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

A.M. Kovrigina, N.A. Probatova

Differential diagnosis of non-Hodgkin's B-cell lymphomas	4
--	---

V.V. Baykov

Pitfalls in the pathological diagnosis of multiple myeloma	10
--	----

CLINICAL PICTURE AND THERAPY

L.A. Mazurok, O.A. Kolomeytsev, G.S. Tumyan, A.M. Kovrigina, T.T. Kondratieva,

E.N. Sholokhova, N.N. Tupitsyn, I.E. Tjurin, V.A. Utkina, E.A. Osmanov

Primary mediastinal large B-cell lymphoma	16
---	----

E.A. Demina, G.S. Tumyan, E.N. Unukova, N.E. Kondratieva,

A.G. Borodkina, T.I. Zaitseva, O.M. Meluzova, S.V. Shiriaev

Modern treatment programs for primary Hodgkin's lymphoma and reasons of treatment failure	24
--	----

V.V. Ptushkin

Controversial issues in the management of anemia with erythropoietins in cancer patients.	31
--	----

R.A. Podgurskaya, V.V. Pshibieva

Erythropoietin for the treatment of anemia in patients with hematologic disorders	37
---	----

RARE AND DIFFICULT HEMATOLOGIC SYNDROMES

N.V. Zhukov

Severe anemia of uncertain origin in a patient with advanced gastric cancer.	40
--	----

E.E. Grishina

An acute inflammation of the orbit simulating a metastasis in a patient with primary multiple malignant tumors	47
---	----

COMPLICATIONS OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES AND THEIR TREATMENT

T.R. Alekseeva

Radiologic diagnosis of pulmonary infection lesions in patients with hematologic malignancies	50
---	----

I.A. Kurmukov, Sh.R. Kashia

Hypercalcemia associated with hematologic malignancies.	59
---	----

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, CONGRESSES

American Society of Hematology. 48th Annual meeting	63
---	----

International CML forum	76
-----------------------------------	----

JUBILEE	80
-------------------	----

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕХОДЖКИНСКИХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

А.М. Ковригина, Н.А. Пробатова
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В статье рассматриваются вопросы морфологической и иммуногистохимической диагностики неходжкинских В-клеточных лимфом. Проводится сопоставление иммунофенотипа В-клеточных лимфоидных опухолей, их «нормальных» клеточных аналогов с учетом четырех этапов В-клеточной дифференцировки: В-клетки-предшественницы костного мозга, зрелой наивной В-клетки, В-клетки с фолликулярной дифференцировкой, постфолликулярной В-клетки. Предложены алгоритмы иммуногистохимической дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, В-клеточные лимфы, диагностика, морфология, иммунофенотип

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NON-HODGKIN'S B-CELL LYMPHOMAS

A.M. Kovrigina, N.A. Probatova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This article reviews the problems of morphological and immunohistochemical diagnosis of non-Hodgkin's B-cell lymphomas. We compared immunophenotype of B-cell lymphoid neoplasms and their «normal cell» analogs taking into account 4 stages during B-cell differentiation: bone marrow B-cell precursors, mature naive B cells, B cells with follicular differentiation, and postfollicular B cells. We proposed an algorithm of immunohistochemical differential diagnosis.

Keywords: non-Hodgkin's lymphomas, B-cell lymphomas, diagnosis, morphology, immunophenotype

В последние 30 лет применение новых технологий, включая поли- и моноклональные антитела, иммуногистохимическую технику, молекулярно-генетические методы исследования реаранжировки генов иммуноглобулинов и генов Т-клеточных рецепторов, сыграло решающую роль в изучении биологических основ и в диагностике лимфом. В свою очередь детальная биологическая характеристика заболевания служит основой для создания новых морфологических классификаций, что позволяет на более высоком уровне, с применением иммунологических и молекулярных методов исследования осуществлять диагностику и дифференциальную диагностику лимфом, сходных на светооптическом уровне. В настоящее время золотым стандартом диагностики лимфомы стало морфологическое исследование с последующим иммунофенотипированием в целях верификации варианта лимфомы и выявления возможных прогностических маркеров. Иммунофенотипирование можно проводить на свежезамороженных срезах (чаще с помощью метода непрямой флюоресценции) и на срезах с парафинового блока с помощью иммуногистохимического (иммуноферментного) метода. Возможность использования парафинового материала для верификации диагноза и варианта лимфомы обусловила широкое применение иммуногистохимического метода. Для иммуногистохимического метода в гематологии применяются поли- (кроличьи) и моноклональные (мышинные) антитела, входящие в номенклатуру CD (кластеров лейкоцитарной дифференцировки), антитела к активационным антигенам, онкобелкам, различным классам иммуноглобулинов (Ig), легким цепям и многие другие.

В-клеточные лимфомы

В-клеточные лимфомы составляют до 85% неходжкинских лимфом и происходят из В-клетки на различных стадиях дифференцировки.

Понимание взаимосвязи между опухолевыми клетками и их нормальными аналогами является основой классификации лимфом ВОЗ (2001) [1].

Выделяют 4 этапа В-клеточной дифференцировки: костномозговые клетки-предшественницы (про-В-клетка, пре-В-клетка, незрелая В-клетка); зрелые наивные В-клетки; фолликулярные В-клетки (центробласт и центроцит); постфолликулярные В-клетки (В-клетка памяти, плазматическая клетка). Среди маркеров костномозговой дифференцировки, включающих CD10, CD19, CD34, CD79α необходимо особенно выделить TdT (терминальную дезокси-нуклеотидилтрансферазу) и PAX 5 (BSAP). На уровне костномозговой дифференцировки в В-клетках начинается реаранжировка генов локуса тяжелых цепей иммуноглобулинов. После завершения процесса рекомбинации ген TdT выключается. Таким образом, все периферические (зрелые) В-клетки TdT-негативны. BSAP (В-клеточный специфический белок) — ядерный ДНК-связывающий белок, кодируемый геном PAX 5. PAX 5 играет важную роль на всех этапах развития и созревании В-клетки, начиная с костномозговой В-клетки и заканчивая уровнем плазмочитарной дифференцировки [2—5]. Следует подчеркнуть, что цитоплазматическая экспрессия CD79α не является основой для верификации В-клеточной линейной дифференцировки (В-лимфобластной лимфомы из предшественников), выявляется на ранних этапах коммитации клетки-предшественницы, после чего может быть выбран В-, Т/ЕК-клеточный или миелоидный путь дифференцировки. Экспрессия PAX 5 является признаком детерминированной В-клеточной дифференцировки.

Маркерами фолликулярной дифференцировки являются CD10 и транскрипционный фактор BCL-6, что отличает В-клетку фолликула от зрелой наивной В-клетки. Таким образом, CD10 (CALLA — общий антиген острого лимфобластного лейкоза, другое название — непри-

лизин) экспрессируется костномозговыми клетками-предшественниками на стадиях про-В-, пре-В-клетки, незрелой В-клетки костного мозга, не выявляется на стадии зрелой наивной В-клетки и вновь экспрессируется В-клетками на уровне фолликулярной дифференцировки.

BCL-6 — антиапоптотический белок, являющийся ключевым регулятором формирования и функции зародышевого центра [6]. BCL-6 ингибирует дифференцировку В-клеток зародышевого центра фолликула в плазматические клетки путем связывания с трансдуцерами и активаторами, предотвращающими экспрессию главного регулятора плазмоклеточной дифференцировки Blimp-1. Блокировка экспрессии BCL-6 в условиях нормы необходима для дальнейшей дифференцировки В-клеток. У человека в условиях физиологической нормы высокий уровень BCL-6 обнаруживается в В-клетках зародышевого центра — центробластах и центроцитах и не выявляется в клетках пре- и постфолликулярных стадий. Кроме того, BCL-6 экспрессируется фолликулярными CD4-положительными Т-клетками, активированными CD30-положительными лимфоидными клетками. Необходимо подчеркнуть, что в условиях нормы клетки зародышевых центров вторичных фолликулов не экспрессируют антиапоптотический белок BCL-2, т.е. нечувствительны к сигналам блокировки апоптоза по митохондриальному пути.

Плазмоклеточная дифференцировка начинается в светлой зоне зародышевого центра, ассоциирована с миграцией В-клетки за пределы фолликула и может быть идентифицирована с помощью иммуногистохимического окрашивания с использованием антител к CD38, CD138 (Syndecan-1), MUM.1/IRF4 (множественная миелома 1/интерферонрегуляторный фактор-4). MUM.1 экспрессируется на поздней стадии фолликулярной и постфолликулярной (плазмоцитарной) дифференцировки В-клеток; положительны в основном плазматические клетки, единичные В-клетки фолликулов, а также небольшая часть Т-клеток. На этом этапе, как правило, снижается экспрессия пан-В-клеточных антигенов CD19, CD20, PAX 5, поверхностного Ig, что сопровождается возрастанием цитоплазматической секреции Ig.

В результате В-клеточной дифференцировки различают 3 главные зрелые формы В-клеток:

- зрелая наивная В-клетка;
- В-клетка зародышевого центра фолликула;
- постфолликулярная В-клетка.

Нормальные (неопухолевые) клеточные аналоги периферических В-клеточных лимфом принадлежат к одной из вышеуказанных трех зрелых форм В-клеток. Неходжкинские лимфомы со зрелым иммунофенотипом имеют различную морфологию, клиническое течение и прогноз, что во многом детерминировано степенью дифференцировки неопухолевого аналога.

Классификация ВОЗ опухолей лимфоидной ткани (2001)

Опухоли из предшественников В-клеток

Лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников В-клеток.

Зрелые В-клеточные опухоли

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/лимфома из малых лимфоцитов (МЛМ).

В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

Лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема.

Лимфома маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗ).

Волосатоклеточный лейкоз.

Плазмоклеточные опухоли:

- плазмоклеточная миелома;
- плазмоцитома;
- болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов.

Болезни тяжелых цепей.

Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны из ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани (МАЛТ-лимфома).

Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны.

Фолликулярная лимфома (ФЛ).

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ).

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ДККЛ).

Медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома.

Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома.

Первичная лимфома серозных оболочек.

Лимфома/лейкоз Беркитта.

В-клеточный лимфоматоидный гранулематоз.

Далее кратко обозначим вопросы морфологической дифференциальной диагностики наиболее часто встречающихся В-клеточных лимфом, объединенных в соответствующие группы. Верификация варианта лимфомы возможна при иммуногистохимическом исследовании с использованием правильно сформированной панели поли- и моноклональных антител, позволяющей выявить «диагностический» комплекс положительных реакций или «маркерный» антиген.

Дифференциальная диагностика лимфобластной лимфомы и лимфомы Беркитта

Морфологическим субстратом лимфобластной лимфомы (из предшественников) являются бластные клетки средних размеров с округло-овальными и неправильными ядрами, высокими ядерно-цитоплазматическим соотношением и митотической активностью.

Проведение иммуногистохимического исследования необходимо для установления В- или Т-линейной принадлежности лимфобластной лимфомы, так как на светоптическом уровне лимфобластные лимфомы из В- и Т-клеток-предшественников неразличимы. При наличии морфологической картины бластной лимфомы, представленной мноморфными клетками средних раз-

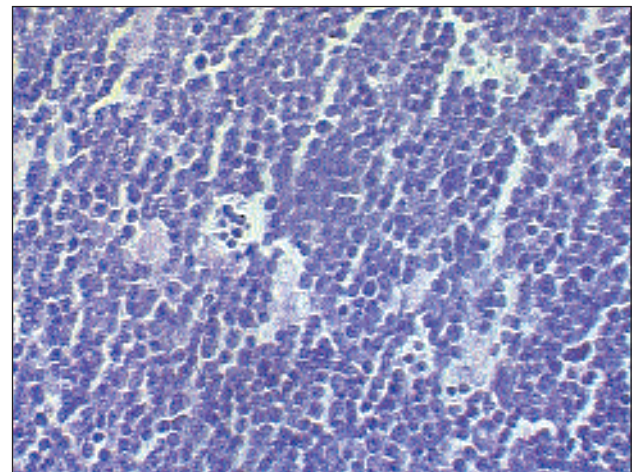


Рис. 1. Лимфобластная лимфома с Беркиттоподобным участком. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

Таблица 1. Иммуногистохимическая дифференциальная диагностика лимфобластной лимфомы и лимфомы Беркитта

Маркеры	TdT	PAX 5	CD10	Пан-Т-линейные антигены	IgM	CD20	CD43	BCL-6	Ki-67
В-лимфобластная лимфома	+	+	+	-	-	- (редко +, слабая гетерогенная реакция)	-/+	-/+	Около 90% опухолевых клеток
Т-лимфобластная лимфома	+	-	+	+	-	-	+	-/+	То же
Лимфома Беркитта	-	+	+	-	+	+	+	+	Около 100% опухолевых клеток

меров с округло-овальными ядрами с наличием Беркитоподобных участков (рис. 1), необходима дифференциальная диагностика с лимфомой Беркитта, имеющей фолликулярное происхождение. Алгоритм иммуногистохимической дифференциальной диагностики приведен в табл. 1.

При дифференциальной диагностике В-лимфобластной лимфомы и лимфомы Беркитта важными дифференциально-диагностическими маркерами являются:

- положительная реакция с TdT (рис. 2), при лимфоме Беркитта отрицательна;
- реакция с CD20: мономорфная интенсивная мембранная реакция при лимфоме Беркитта и гетерогенная слабоположительная мембранная реакция в части клеток при В-лимфобластной лимфоме. Реакции с PAX 5 и CD79α в обоих случаях положительны;
- отчетливая мембранная экспрессия IgM при В-лимфобластной лимфоме отсутствует.

Дифференциальная диагностика мелкоклеточных В-клеточных лимфом

Группа мелкоклеточных В-клеточных лимфом включает:

- ЛМЛ;
- ЛКМ;
- ФЛ;
- ЛКМЗ.

Все вышеперечисленные лимфомы могут в той или иной степени проявлять признаки плазмощитарной дифференцировки, что на светооптическом уровне позволяет предположить их В-клеточное происхождение.

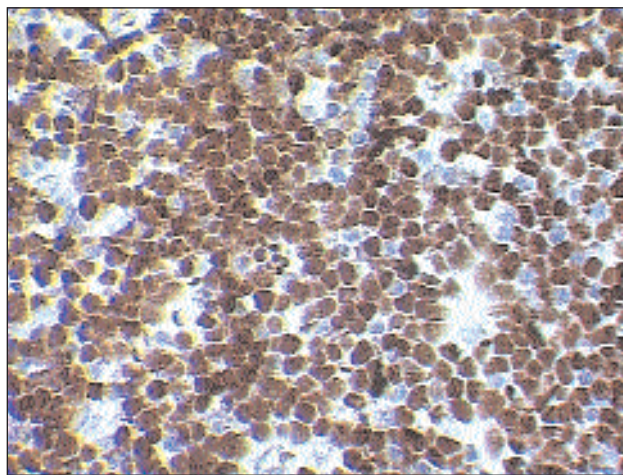


Рис. 2. Лимфобластная лимфома. Опухолевые клетки экспрессируют TdT. Авидин-биотин-пероксидазный метод. Экспрессия опухолевыми клетками PAX 5, ув. 100

ЛМЛ

Морфологическая картина ЛМЛ, идентичная субстрату В-ХЛЛ, характеризуется диффузным разрастанием опухолевых клеток с морфологией малых лимфоцитов: клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, неотчетливыми ядрышками. В разном количестве встречаются пролимфоциты — клетки средних размеров с отчетливыми центрально расположенными небольшими ядрышками — и параиммуобласты. Наличие в опухолевой популяции клеток с неправильными ядрами создает трудности в дифференциальной диагностике с другими мелкоклеточными лимфомами. Такие наблюдения получили название «атипичного варианта ЛМЛ».

В настоящее время выделяют 2 группы больных ЛМЛ/В-ХЛЛ. 1-я группа составляет 30—40% от всех случаев, характеризуется отсутствием соматических гипермутаций генов варибельной области тяжелых цепей Ig (IgV_H) опухолевых клеток и является прогностически неблагоприятной. Маркерами неблагоприятного течения, тесно коррелирующими с отсутствием вышеуказанных мутаций опухолевого клона, являются активационный антиген CD38 (более 30% позитивных опухолевых клеток) и ZAP 70 — белок, ассоциированный с ζ-цепью Т-клеточного рецептора (более 20% положительных опухолевых клеток) [7]. Если В-клетка-предшественница ЛМЛ прошла фолликулярную дифференцировку, а значит, имеет мутации IgV_H, клиническое течение ЛМЛ более благоприятно.

ЛКМ

Опухолевым субстратом являются клетки с неправильными и округло-овальными светлыми ядрами, нередко отчетливо видны признаки перинуклеарной конденсации хроматина. Морфологически выделяют классический, мелкоклеточный, бластоидный и плеоморфный варианты. Маркером данного варианта лимфомы является гиперэкспрессия белка cyclin D1, обусловленная t(11;14)(q13;q32) [8]. По нашему мнению, диагноз ЛКМ может быть верифицирован при иммуногистохимическом исследовании при наличии ядерной экспрессии cyclin D1 («внутренний» положительный контроль — гистиоциты) в сочетании со слабой экспрессией p27 (рис.3) по сравнению с неопухолевыми лимфоидными клетками («внутренний» положительный контроль). В этом случае исследование на наличие t(11;14) с помощью FISH-метода не является обязательным.

ФЛ

ФЛ несет в себе черты предсуществующего вторичного фолликула: ее клеточный состав включает в себя центроциты и центробласты, в основе нодулей имеется организованная сеть фолликулярных дендритических клеток

(ФДК), присутствует выраженная инфильтрация Т-клетками с наличием фолликулярных Т-клеток-хелперов.

По клеточному составу выделяют III цитологических типа ФЛ, причем III цитологический тип предложено разделять на IIIA и IIIB [9, 10]. Воспроизводимость результатов исследования далека от идеала по крайней мере по двум причинам: при гистологическом исследовании нередко трудно с уверенностью дифференцировать ФДК с округло-овальным ядром и центробласт; в связи с трудностями визуализации диффузных участков роста без иммуногистохимического выявления сети ФДК. Важно подчеркнуть что уровень пролиферативной активности, оцениваемый по экспрессии Ki-67, не может служить индикатором цитологического типа и варьирует в диапазоне 10—75% при различных цитологических типах ФЛ.

Клеткой-предшественницей ФЛ является фолликулярная В-клетка, несущая мутации генов IgV_H и признаки продолжающихся гипермутаций (внутриклоновая гетерогенность). Цитогенетическим маркером ФЛ является t(14;18)(q32;q21), которая отмечается примерно в 85% случаев ФЛ I и II цитологического типов. Необходимо заметить, что данная транслокация отмечается в 15—20% случаев В-ДККЛ, что, возможно, является признаком опухолевой трансформации ФЛ: трансформация ФЛ в В-ДККЛ в течение первых 10 лет после установления диагноза отмечается в 30—50% случаев. В результате t(14;18) онкоген BCL-2, локализующийся на хромосоме 18, оказывается в локусе генов тяжелых цепей Ig на хромосоме 14, что приводит к его конститутивной экспрессии. Однако это лишь начальное («триггерное») событие в длинной цепочке генетических поломок, приводящих к возникновению опухолевого клона. Кроме того, экспрессия BCL-2 при ФЛ может отмечаться и без t(14;18)(q32;q21) и наблюдается практически при всех В-мелкоклеточных лимфомах, скорее за счет нарушений транскрипционной регуляции.

В последние годы появились сведения о том, что в ФЛ могут встречаться Беркиттоподобные участки, что является гистологическим признаком опухолевой трансформации [11].

Нодальная ЛКМЗ

При поражении лимфатического узла следует выделить 2 морфологических варианта:

— рисунок строения лимфатического узла стерт за счет диффузного разрастания небольших клеток с округло-овальными и неправильными ядрами, выраженной светлой цитоплазмой, с некоторой тенденцией к нодулярности. Опухолевые клетки экспрессируют пан-В-клеточные антигены, IgM, BCL-2, MUM.1, часто коэкспрессируют Т-клеточный линейно-ассоциированный антиген CD43 и негативны при реакциях с CD5, CD10, CD23, BCL-6. При реакции с CD21, CD23, CD35 отчетливо выявляется разветвленная дезорганизованная сеть ФДК, нарушенная за счет колонизации опухолевыми клетками предрасполагающих фолликулов;

— при гистологическом исследовании видны предрасполагающие атрофичные центры фолликулов, не экспрессирующие BCL-2 и экспрессирующие CD10 и BCL-6. В отличие от ФЛ с маргинально-клеточной дифференцировкой при ЛКМЗ нередко визуализируется узкий ободок зоны мантии в виде мелких лимфоидных клеток. Подобно маргинальной зоне фолликулов пейеровых бляшек вокруг остатков фолликулов в ткани лимфатического узла присутствует широкий вал из светлых

клеток. При слиянии опухолевых клеток, формирующих маргинальную зону предрасполагающих фолликулов, образуются диффузные участки роста. Большая часть предрасполагающих фолликулов колонизирована, что можно выявить при иммуногистохимической окраске ФДК.

Важно подчеркнуть, что при иммуногистохимическом исследовании на парафиновых срезах с использованием высокотемпературной обработки далеко не всегда удается выявить моноклональность опухолевых клеток по критерию рестрикции легких цепей.

Как правило, в опухолевой ткани присутствуют лимфоидные клетки с округлыми и неправильными ядрами, часть — с широкой светлой цитоплазмой (типа моноцитоплазматических В-клеток), присутствуют лимфоплазматические клетки, плазматические клетки (разрозненно и в скоплениях), дискретно встречаются крупные бластные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов. Учитывая сходство морфологической и иммунофенотипической картины ЛКМЗ и лимфоплазматической лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема, в настоящее время широко обсуждается вопрос о том, являются ли эти лимфомы различными клинико-морфологическими вариантами или они едины по своей биологической сущности и клиническому течению. Добавим к этому, что до 60% наблюдений ЛКМЗ характеризуются поражением костного мозга [12]. Таким образом, при гистологическом исследовании наиболее узнаваема и воспроизводима ФЛ. Для верификации варианта мелкоклеточной лимфомы, как правило, необходимо иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимические дифференциально-диагностические признаки приведены в табл. 2.

Лимфома Беркитта и ее дифференциальная диагностика

Лимфома Беркитта имеет фолликулярное происхождение с дифференцировкой ее неопухового аналога на уровне центробласта. При использовании в химиотерапевтических схемах метотрексата и цитарабина полной ремиссии при лимфоме Беркитта удается достичь у 90% детей и 70% взрослых [1]. Рассмотрим подробнее данный вариант лимфомы.

Морфологическая картина характеризуется мономорфными бластными клетками средних размеров с насыщенным рисунком хроматина, множественными нечетливыми ядрышками, узким ободком интенсивно пиронинофильной цитоплазмы, высокой митотической

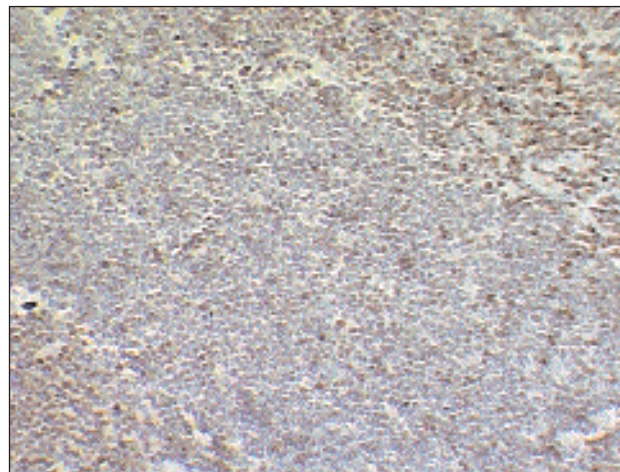


Рис. 3. Лимфома Беркитта, атипичный вариант. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

Таблица 2. Иммуногистохимическая дифференциальная диагностика В-мелкоклеточных лимфом

Вариант лимфомы	CD20	CD5	CD10	CD21	CD23	CD43	IgM	IgD	BCL-2	BCL-6	Cyclin D1
ЛМЛ	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-
ЛКМ	+	+	- (редко CD10+)	+	— (редко слабая экспрессия CD23 [13])	+	+	+/-	+	-	+
ФЛ	+	-	+	+	-/+	-	+	-	+	+	-
ЛКМЗ	+	-	-	-	-	+/-	+	-	+/-	-	-

Примечание. Число положительных опухолевых клеток: + — более 90%; +/- — более 50%; -/+ — менее 50%; - — менее 10%.

активностью. Морфологические признаки апоптоза ярко выражены, макрофаги фагоцитируют апоптотические тельца, что создает картину «звездного неба». Иммунофенотип опухолевых клеток в полной мере отражает ее фолликулярное происхождение: CD20+, IgM+, CD10+, BCL-6+. Особо подчеркнем, что при отсутствии маркеров фолликулярного происхождения (CD10-, BCL-6-) диагноз лимфомы Беркитта отвергается. Для лимфомы Беркитта характерны коэкспрессия практически всеми опухолевыми клетками CD43 и высокий уровень пролиферативной активности, оцениваемый по уровню экспрессии Ki-67 и достигающий почти 100% в сохранных опухолевых клетках. Особое значение для верификации данного варианта лимфомы имеет генетическое изучение — выявление реаранжировки онкогена MYC и гиперэкспрессии MYC с участием локуса генов тяжелых цепей Ig при транслокации t(8;14)(q24;q32). Эта транслокация выявляется в среднем в 80% случаев. В 20% наблюдений отмечаются транслокации с участием локусов генов легких цепей Ig t(2;8)(p12;q24) и t(8;22)(q24;q11). Однако в отдельных наблюдениях классической лимфомы Беркитта с помощью исследования профиля экспрессии генов реаранжировки MYC не обнаружено.

При морфологическом исследовании наибольшие трудности вызывает атипичный вариант лимфомы Беркитта с более крупными и полиморфными ядрами, отдельными клетками с отчетливыми укрупненными ядрышками (рис. 4; в REAL-классификации 1994 г. большинство таких случаев относились к Беркиттоподобной лимфоме) или присутствие Беркиттоподобных участков

в субстрате В-ДККЛ (рис. 5). В ряде случаев при В-ДККЛ выражены признаки апоптоза, многочисленные макрофаги с фагоцитозом апоптотических телец создают картину «звездного неба». В целом при дифференциальной диагностике лимфомы Беркитта, атипичного варианта лимфомы Беркитта и В-ДККЛ совпадение диагнозов на основе морфологического метода составляет около 50%.

Вместе с тем известно, что при В-ДККЛ в 10–15% случаев отмечается идентичная таковой при лимфоме Беркитта транслокация t(8;14)(q24;q32) — с вовлечением протоонкогена MYC, что является признаком агрессивного клинического течения. До недавнего времени значительной помощью в диагностике служил критерий наличия или отсутствия экспрессии BCL-2 при иммуногистохимическом исследовании. При наличии экспрессии опухолевыми клетками BCL-2 дифференциальная диагностика между лимфомой Беркитта и В-ДККЛ решалась в пользу последней. В 2006 г. было закончено многоцентровое исследование по изучению лимфомы Беркитта и бластных лимфом, сходных с лимфомой Беркитта на светооптическом уровне, с использованием молекулярно-генетических методов, в частности, исследовался профиль экспрессии генов. По данным M. Hummel и соавт. [14], в 20% случаев лимфомы Беркитта с классическими морфологией и иммунофенотипом присутствует экспрессия белка BCL-2 и в 2% наблюдений из этой группы — транслокация с вовлечением генов MYC и BCL-2, а в 30% — уровень пролиферативной активности Ki-67 составляет менее 95%. Единичные случаи классической лимфомы Беркитта имеют транслокацию с вовлечением

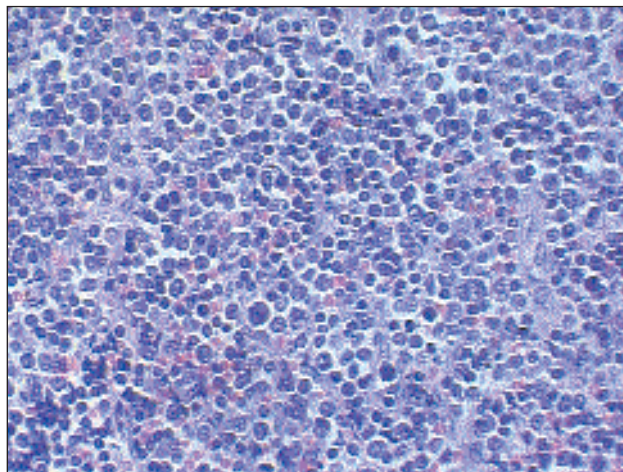


Рис. 4. ЛКМ. Аномальная экспрессия опухолевыми клетками p27 (снижение экспрессии), ув. 200

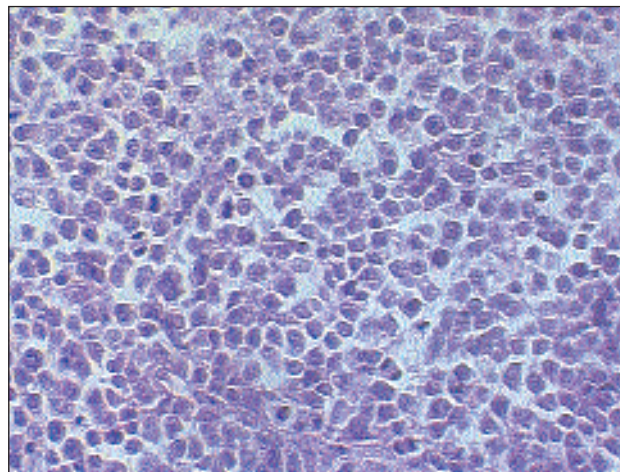


Рис. 5. В-ДККЛ с макрофагами, содержащими апоптотические тельца. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

локуса генов IgVH и гена BCL-2, локализирующегося на хромосоме 18 t(14;18). Крайне важно, что ни в одном наблюдении лимфомы Беркитта, в том числе атипичного варианта, не было отмечено реаранжировки BCL-6. В настоящее время подобные исследования продолжаются.

Таким образом, диагностика лимфомы Беркитта сложна, требует корректной оценки каждой составляющей диагноза: морфологической, иммунофенотипической картины, генетического исследования, клинических данных.

В-ДККЛ и особенности иммунофенотипа

В-ДККЛ могут возникать *de novo* или в результате опухолевой трансформации [15] зрелоклеточных В-клеточных лимфом: В-ХЛЛ/ЛМЛ, лимфоплазмочитарной лимфомы, ЛКМЗ или ФЛ (синдром Рихтера).

В настоящее время проводятся исследования по клинко-иммунофенотипическому сопоставлению В-ДККЛ для разделения их на группы фолликулярного и постфолликулярного происхождения. Как указывалось выше, маркерами фолликулярного происхождения являются CD10, BCL-6; маркером позднего фолликулярного/постфолликулярного происхождения, который экспрессируется активированными (антигениндуцированными) В-клетками, является MUM.1. Таким образом, выделяют В-ДККЛ:

- фолликулярного происхождения (CD10+ и/или BCL-6+);
- нефолликулярного происхождения (MUM.1+), из активированных В-клеток (ABC; рис. 6).

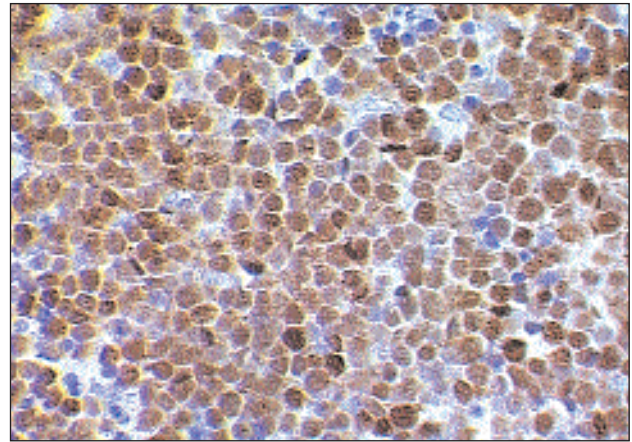


Рис. 6. В-ДККЛ. Экспрессия опухолевыми клетками MUM.1. Авидин-биотин-пероксидазный метод, ув. 400

По данным разных авторов [16—18], экспрессия маркеров фолликулярной дифференцировки является фактором благоприятного течения заболевания. Реаранжировка гена BCL-2 (t(14;18)(q21;q32)) плохо коррелирует с экспрессией BCL-2 [19], встречается не более чем в 20% В-ДККЛ и, скорее, свидетельствует о трансформации ФЛ в В-ДККЛ. Экспрессия BCL-2 при В-ДККЛ не зависит от реаранжировки гена BCL-2 [20]. В последние годы публикации, посвященные изучению экспрессии BCL-2 при В-ДККЛ, многочисленны и имеют актуальное значение в онкогематологической практике.

Л и т е р а т у р а

1. Jaffe E.S., Harris N., Vardiman J. et al. WHO Classification of tumors. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Pathology and Genetics. Lyon, IARC Press; 2001.
2. Dong H.Y., Liu Z., Browne P. et al. B cell malignancies lacking common B cell antigens consistently express PAX-5. *Mod Pathol* 2004;17:246A.
3. Horcher M., Souabni A., Busslinger M. Pax 5/BSAP maintains the identity of B cells in late B lymphopoiesis. *Immunity* 2001;14:779—90.
4. Rolink A.G., Schaniel C., Andersson J. et al. Selection events operating at various stages in B-cell development. *Curr Opin Immunol* 2001;13:202—7.
5. Torlakovic E., Torlakovic G., Nguyen P.L. et al. The value of anti-pax-5 immunostaining in routinely fixed and paraffin-embedded sections: a novel pan pre-B and B-cell marker. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1343—50.
6. Staudt L.M., Dent A.L., Shaffer A.L. et al. Regulation of lymphocyte cell fate decisions and lymphomagenesis by BCL-6. *Int Rev Immunol* 1999;18:381—403.
7. Winter J.N., Gascoyne R.D., Besien K.V. Low-grade lymphoma. *Am Soc Hematol Educ Program Hematology* 2004;:203—20.
8. Bosch F., Jares P., Campo E. et al. PRAD-1/cyclinD1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: a highly specific marker of mantle cell lymphoma. *Blood* 1994;84(8):2726—32.
9. Hans Ch., Weisenburger D., Vose J. et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. *Blood* 2003;101(6):2363—7.
10. Ott G., Katzenberger T., Lohr A. et al. Cytomorphological, immunohistochemical and cytogenetic profiles for follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002;99(10):3806—12.
11. Gaulard Ph., Delsol G., Callat M.-P. et al. Cytogenetic and clinicopathologic features of B-cell lymphomas associated with the Burkitt translocation t(14;18)(q24;q32) or its variants. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 2):33.
12. Berger F., Traverse-Glehen A., Felman P. et al. Clinicopathologic features of Waldenstrom's macroglobulinemia and marginal zone lymphoma: are they distinct or the same entity? *Clin Lymphoma* 2005;5(4):220—4.
13. Shlette E., Fu K., Medeiros G. CD23 expression in mantle cell lymphoma: clinicopathologic features of 18 cases. *Hematopathology* 2003;120:760—6.
14. Hummel M., Bentink S., Berger H. et al. A biological definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Eng J Med* 2006;354:2419—30.
15. Muller-Hermelink H.K., Zettl A., Pfeifer W. et al. Pathology of lymphoma progression. *Histopathology* 2001;38:285—306.
16. Berglund M., Thunberg U., Amini R.M. et al. Evaluation of immunophenotype in diffuse B-cell lymphoma and its impact on prognosis. *Mod Pathol* 2005;18:1113—20.
17. Chang C.-C., McClintock S., Cleveland R. et al. Immunohistochemical expression patterns of germinal center and activation B-cell markers correlate with prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:464—70.
18. Ohshima K., Kawasaki C., Muta H. et al. CD10 and BCL10 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD10 is a marker of improved prognosis. *Histopathology* 2001;39:156—62.
19. Xu Y., McKenna R.W., Doolittle J.E. et al. The t(14;18) in diffuse large B-cell lymphoma correlation with germinal center-associated markers and clonal features. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13:111—23.
20. Hermine O., Harionn C., Lepage E. et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression on aggressive non-Hodgkin's lymphoma (GELA). *Blood* 1996;87(1):265—72.

ТРУДНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

В.В. Байков

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

В течение 1999—2006 гг. в нашей лаборатории исследовано около 350 трепанобиоптатов больных множественной миеломой (ММ) и пациентов с подозрением на ММ. Наличие опухоли подтверждено морфологически у 148 больных. У трети больных миеломные клетки по результатам обзорных исследований составляли менее 30%, а у 7% — менее 10% всех миелокариоцитов. У этих больных диагноз ММ был поставлен при иммуногистохимическом исследовании. Выявление CD138 и легких цепей иммуноглобулинов позволяет оценить истинное содержание и локализацию плазматических/миеломных клеток в костном мозге, а также их клональное происхождение. Обсуждаются трудности диагностики миеломной болезни по трепанобиоптатам.

Ключевые слова: множественная миелома, трепанобиоптат, иммуногистохимия

PITFALLS IN THE PATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF MULTIPLE MYELOMA

V.V. Baykov

St Petersburg Pavlov state medical university, Russia

During 1999–2006, a total of 350 trephine biopsy specimens were evaluated in our department for presence of multiple myeloma. The diagnosis of plasma cell neoplasm was made in 148 cases. In 30% of specimens plasma/myeloma cell count was below 30%, and in 7% – below 10%. Giemsa staining improved detectability of plasma cells. In cases with low plasma cell count immunohistochemistry for CD138 and Ig light chains was able to pick out neoplastic cells and to confirm monoclonality, therefore it was a useful adjunct for morphologic diagnosis. Difficulties in morphological evaluation of trephine biopsies are discussed. It is concluded that the diagnosis of multiple myeloma is based on clinical, laboratory and morphologic data.

Key words: multiple myeloma, trephine biopsy, immunohistochemistry

Множественная (плазмноклеточная — по классификации ВОЗ) миелома (ММ) — это опухоль, состоящая из терминально дифференцированных В-лимфоцитов, которые имеют структуру плазматических клеток или их ближайших предшественников (проплазмцитов и плазмобластов), с многоочаговым (или диффузным) поражением костного мозга. Опухолевые плазмциты в 100% случаев содержат белковый продукт (однотипные молекулы иммуноглобулинов — полноценные или неполноценные) и в 97% случаев секретируют его, формируя М-компонент. Морфологическое исследование костного мозга является стандартной процедурой при диагностике и контроле эффективности лечения ММ и включает исследование пунктатов (цитологическое исследование) и трепанобиоптатов (гистологическое исследование). Задачи морфологического исследования при диагностике ММ — выявление популяции опухолевых клеток, классификация этих клеток как терминально дифференцированных В-лимфоцитов (клеток с чертами плазмноклеточной дифференцировки) и установление их клонального характера.

В течение 1999—2006 гг. в нашей лаборатории исследовано около 350 трепанобиоптатов больных ММ (до и в процессе лечения) и пациентов с подозрением на ММ. Наличие опухоли подтверждено морфологически у 148 больных (средний возраст 63 года, диапазон 37—82 года; соотношение мужчин и женщин — 1,2:1). Более чем в половине наблюдений диагностика ММ затруднений не вызывала: в трепанобиоптатах обнаруживалось более 30% мономорфных или умеренно полиморфных клеток с очевидными чертами плазматической дифференцировки. В остальных наблюдениях при исследовании препаратов в обзорных окрасках было трудно определить ис-

тинное содержание плазматических (миеломных) клеток в костном мозге, а в части случаев — даже классифицировать клетки как миеломные. Кроме того, у трети больных миеломные клетки по результатам обзорных исследований составляли менее 30%, а у 7% — менее 10% всех миелокариоцитов.

Ниже мы рассмотрим основные проблемы морфологической диагностики ММ на основе собственного опыта и данных литературы. Трудности обычно возникают при небольшом количестве и/или нетипичной структуре опухолевых клеток, особенно при отсутствии очаговых скоплений в исследуемом образце костного мозга.

Информативность исходного материала

W.E. Terpstra и соавт. [1] сравнили количество миеломных/плазматических клеток в пунктатах и трепанобиоптатах у 54 больных. В 48% случаев результаты были сопоставимы, в 48% количество плазматических клеток в аспирате было меньше, чем в трепанобиоптате, причем в 20% случаев в аспирате было менее 20% плазматических клеток, а в трепанобиоптате — более 50%. Авторы подчеркивают, что несовпадения могут быть очень велики при очаговом росте миеломы с фиброзом костного мозга. В связи с мозаичностью поражения костного мозга количество плазматических клеток может зависеть от места взятия материала, поэтому в современных клинических и научных исследованиях широко принят подход, предложенный S.V. Rajkumar и соавт. [2], согласно которому при диагностике учитывают максимальную величину содержания плазматических клеток, полученную при исследовании всех доступных материалов (мазков и смывов, полученных при пункции, а также трепанобиоптатов).

Плазматические клетки в костном мозге в норме и при реактивных плазмоцитозах

В норме в костном мозге содержится около 1% плазматических клеток. При реактивных плазмоцитозах количество плазмоцитов в костном мозге обычно меньше 10%. Реактивные плазмоцитозы встречаются при дефиците железа, гемолитической и мегалобластной анемии, хронических инфекциях (например, сифилисе, туберкулезе, хроническом гепатите и циррозе печени), ревматических болезнях, сахарном диабете, а также при злокачественных новообразованиях, в частности лимфоме Ходжкина [3—7]. Однако доля плазмоцитов в костном мозге в исключительных случаях может превышать 30 и даже 50%. Такую картину наблюдали при ангиофолликулярной гиперплазии (болезни Кастанеллы) [8] при использовании стрептокиназы [9—10], а также при выходе из агранулоцитоза [11].

Локализация плазматических клеток в костном мозге

В норме и при реактивных плазмоцитозах плазматические клетки лежат преимущественно по ходу сосудов, где могут формировать скопления, содержащие до 10—12 клеток. Иногда при реактивных плазмоцитозах встречается картина так называемого плазматического сателлитоза (макрофаг, окруженный плазматическими клетками) [4]. Миеломные клетки обнаруживаются среди гемопоэтических и, что еще более важно, — среди жировых, в том числе в желтом костном мозге [12] (рис. 1). Наличие периваскулярных скоплений плазматических клеток, однако, не должно вводить в заблуждение, так как примерно у 30% больных такие скопления обнаруживаются также и при миеломе [13].

Критерии морфологической диагностики ММ

Наличие крупных очаговых скоплений плазматических клеток («плазматикомы») в трепанобиоптате практически однозначно свидетельствует в пользу плазматической опухоли. В этом случае следует рассматривать две возможности — солитарной костной плазматикомы или ММ. Вопрос решается довольно просто с учетом клинико-рентгенологических и лабораторных данных. По поводу количества плазматических клеток, достаточного для диагностики миеломы, существуют разные мнения. В издании ВОЗ «*Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*» [14] в качестве достаточного критерия предложена величина более 30% плазмоцитов/миеломных клеток в костном мозге, в качестве необходимого — более 10%.

Таким образом, согласно классическим критериям, обнаружение 10—30% плазматических клеток в костном мозге может служить признаком миеломы при наличии в дополнение к ним двух из трех следующих признаков: М-компонент (в крови или моче), литические очаги в костях и снижение концентрации нормальных иммуноглобулинов.

В 2003 г. Международная рабочая группа по изучению ММ опубликовала новые критерии диагностики ММ, включающие всего 3 признака: наличие моноклонального белка в сыворотке крови и/или моче; клон плазматических клеток в костном мозге или очаг плазматикомы; органные и тканевые поражения. К последним предложено отнести гиперкальцемию, недостаточность почек, анемию, очаги остеолитического или остеопороза с компрессионными переломами (CRAB — Calcium, Renal insufficiency, Anaemia, Bone lesions), а также гипервязкость крови, амилоидоз, бактериальные инфекции [15]. Авторы исключили указание на уровень М-протеина, по-

скольку до 40% пациентов с симптомной ММ имеют концентрацию М-протеина менее 30 г/л, но более чем у 97% больных он в крови или моче присутствует. Были также исключены диагностические уровни содержания плазматических клеток в костном мозге, поскольку у 5% пациентов с симптомной ММ они не достигают 10%.

Можно заключить, что чем большее количество плазматических клеток обнаруживается в костном мозге, тем вероятнее диагноз ММ, но малые их количества (менее 10%) не исключают этот диагноз.

Гистологическое исследование в обзорных окрасках и истинное содержание миеломных клеток в костном мозге

При исследовании трепанобиоптата патолог в основном ориентируется на популяционный состав костного мозга и учитывает его тканевые особенности (соотношение ростков, степень зрелости клеток в ростках, локализация очагов гемопоэза и т.д.). Подсчитывать миелограмму по трепанобиоптату несравнимо труднее, чем по мазку, поскольку травма (механическая, химическая и тепловая), наносимая клеткам в процессе взятия материала и гистологической обработки (фиксация, декальцинация, приготовление парафиновых блоков и срезов) существенно изменяет соотношение ядра и цитоплазмы, вызывает огрубление структур и затрудняет дифференцировку близких по строению форм клеток. Это приводит к повреждению многих из них и невозможности определить линейную принадлежность и уровень дифференцировки. В трепанобиоптате бывает сложно классифицировать до 5—15% клеток. Опухолевые плазматические клетки очень хрупкие, поэтому ошибка при их подсчете в трепанобиоптате может быть критической. В нашей лаборатории при исследовании трепанобиоптатов используются две обзорные окраски — гематоксилином и эозином и по Романовскому — Гимзе. Мы попытались дать количественную оценку эффективности применения окраски по Романовскому — Гимзе для выявления плазматических клеток в трепанобиоптате. Для этого подсчитывали миеломные клетки в серии биоптатов (препараты брали в случайном порядке), окрашенных гематоксилином и эозином и по Романовскому — Гимзе, затем анализировали разницу в количестве плазматических клеток в парах препаратов. Оказалось, что при уровне плазмоцитоза до 20% (определенного при окраске гематоксилином и эозином) эффективность выявления плазматических клеток в препаратах, окрашенных по Романовскому — Гимзе, была на 29% выше. В то же время при плазмоцитозе более 40% окраска по Романовскому — Гимзе добавляла в среднем лишь 6% к общему числу плазматических клеток.

Морфологические варианты миеломных клеток

Обычно большая часть миеломных клеток в препаратах узнаваема, поскольку опухолевые клетки напоминают зрелые плазмоциты: эксцентрично расположенное не крупное ядро с характерным радиальным распределением гетерохроматина, перинуклеарное просветление и базофильная (от фиолетовой до пурпурной в окраске по Романовскому — Гимзе) цитоплазма. Такие клетки составляют основную массу опухолевого клона при так называемых зрелоклеточных плазматикоммах (рис. 2). Наряду с клетками, напоминающими зрелые плазмоциты, в опухоли встречаются их предшественники. Клетку, близкую к зрелому плазмоциту, но имеющую ядрышко, принято называть проплазматиком. Могут встречаться также клетки с бластной структурой ядра, с крупным яд-

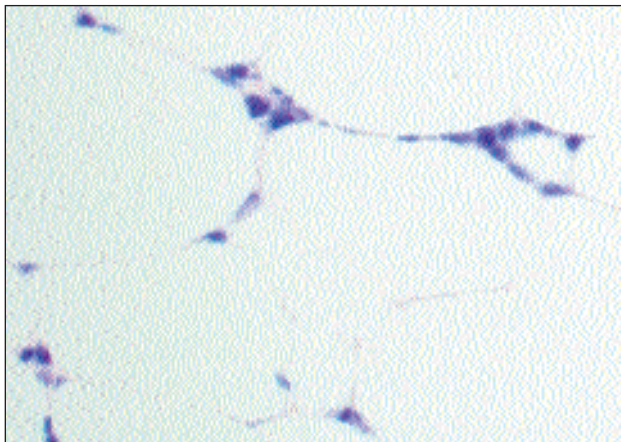


Рис. 1. Скопления миеломных клеток в желтом костном мозге. Окраска по Романовскому — Гимзе, ув. 400

рышком и более узкой цитоплазмой — плазмобласты. В ряде наблюдений эти клетки составляли основную массу опухоли (рис. 3, 4). Однако даже в мазке практически невозможно выявить все клетки, относящиеся к миеломному клону [16]. В гистологическом препарате задача может быть еще более сложной.

Миеломные клетки (а подчас и «раздраженные» реактивные плазмоциты) могут быть весьма полиморфны и трудно узнаваемы в обзорных препаратах. Описаны следующие вариации структуры плазматических клеток: «пламенеющие» клетки (с розовым или малиновым окрашиванием периферической части цитоплазмы; рис. 5); морулоподобные и гроздьевидные клетки (с многочисленными включениями в цитоплазме типа множественных русселевских телец), клетки с внутриядерными включениями — тельцами Датчера; клетки с кристаллическими или палочковидными включениями, сетчато-вакуолизированной цитоплазмой. Кроме того, могут встречаться клетки с расщепленными, многодольчатыми ядрами, моноцитоподобные, светлые, перстневидные, гистиоцитоподобные, веретенообразные или в форме ручного зеркала. Клетки миеломы могут существенно различаться по размерам и форме, в том числе по размерам и форме ядра, быть многоядерными [17, 18] (рис. 6). У больных с моноклональными гаммапатиями неустоенного значения (MGUS) и MM наблюдали плазматические клетки, фагоцитирующие эритроциты [19].

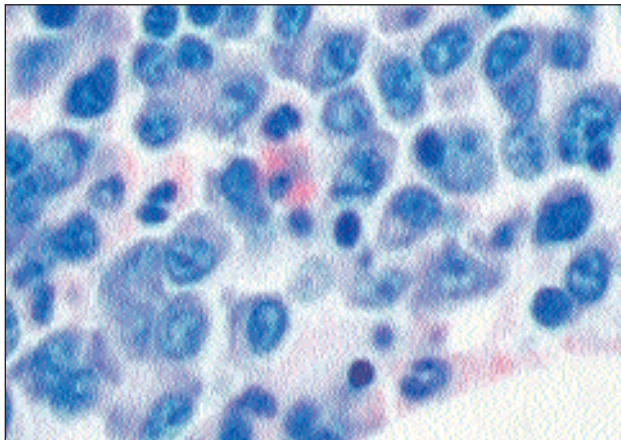


Рис. 3. Опухолевая ткань содержит преимущественно проплазмоциты. Окраска по Романовскому — Гимзе, ув. 900

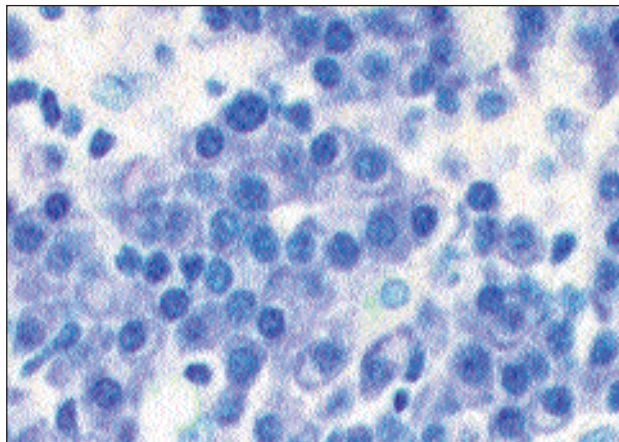


Рис. 2. Опухолевая ткань содержит преимущественно зрелые клетки. Окраска по Романовскому — Гимзе, ув. 900

Наличие плазматических клеток с указанными цитологическими особенностями не может само по себе служить критерием MM, но чем больше таких клеток и чем существеннее отличия от нормы, тем больше вероятность того, что имеет место неопластическая трансформация [11].

Таким образом, при наличии атипичных и трудно идентифицируемых клеток в костном мозге следует иметь в виду возможность плазмцитомы. Провести дифференциальную диагностику позволяет определение иммунофенотипа опухолевых клеток.

Иммунофенотип миеломных клеток

В противоположность нормальным плазмоцитам миеломные клетки не экспрессируют пан-В-клеточный антиген CD19 (реакцию можно проводить только на замороженных срезах; в последнее время появились клоны, работающие и в парафиновом материале). Что касается других В-клеточных антигенов, то экспрессия CD79α довольно характерна (рис. 7), а CD20 — непостоянна.

В течение ряда лет стандартным подходом к избирательному выявлению миеломных клеток считалась реакция на CD38, эктоэнзимную молекулу, участвующую в кальциевом обмене. В дальнейшем было показано, что CD38 выявляется на довольно большом числе клеток костного мозга практически всех линий дифференцировки.

В конце 1990-х гг. стали доступны моноклональные антитела к синдекану-1 (CD138) [20], одному из трансмембранных протеогликанов, широко экспрессирован-

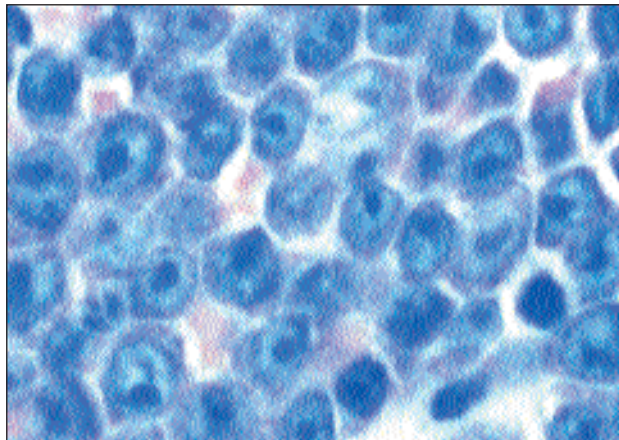


Рис. 4. Плазмобласты в опухолевой ткани. Окраска по Романовскому — Гимзе, ув. 900

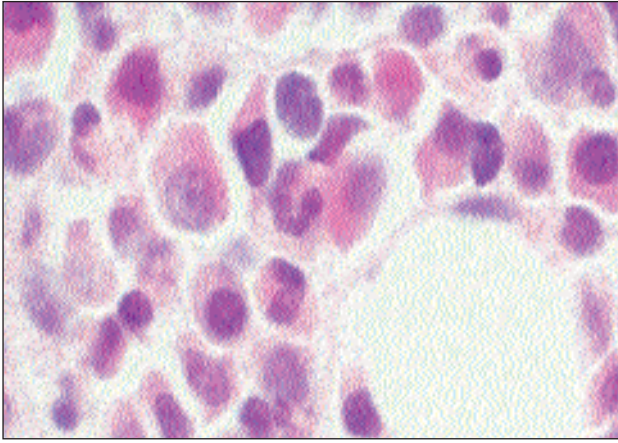


Рис. 5. «Пламенеющие» клетки с эозинофильной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 900

ных на мембране плазматических и миеломных клеток. Эта молекула обеспечивает межструктурные взаимодействия (межклеточные и между клетками и матриксом), адгезию и миграцию. Имеются сведения, что кроме иммуноглобулинсекретирующих клеток CD138 выявляется на небольшой части пре-В клеток [21]. Другие клетки костного мозга, включая стромальные, CD138 не содержат. Экспрессия CD138 была продемонстрирована на 95% миеломных клеток у 97% больных [22]. В этой же работе описан феномен потери синдекана-1 с поверхности миеломных клеток с накоплением его в строме, как правило, в участках фиброза. Мы также наблюдали это явление. При использовании плазмоцитспецифического антитела V κ 38с миеломные клетки выявляются менее надежно [11].

Типичный фенотип опухолевых клеток при ММ чаще всего описывается так: cIg+, CD19-, CD20-, CD38+, CD43+, CD45-, CD56+, CD138+, bcl-2+, однако постоянными (95% и более наблюдений) признаками являются только наличие cIg (и легких цепей), CD138 и CD38 и отсутствие CD19. CD10, CD27, CD28, CD29, CD33, CD45RO, CD106, CD117, CD126 и циклин D1 выявляются при иммуногистохимическом и проточном флуориметрическом исследовании в 5–50% случаев [11, 23]. Экспрессия некоторых маркеров может иметь прогностическое значение.

Кроме того, в части плазматических клеток (особенно при реактивных плазмодитозах) выявляются эпи-

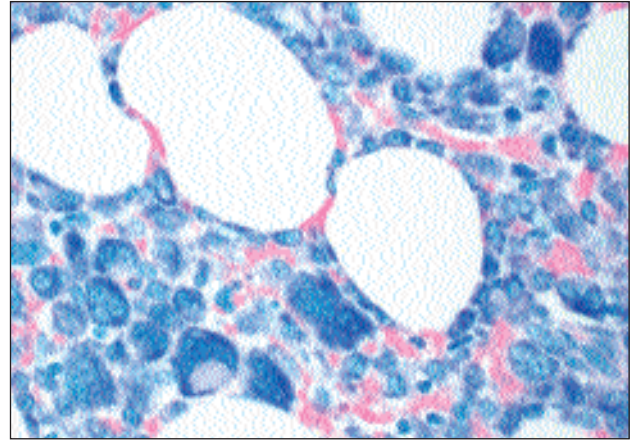


Рис. 6. Гигантские многоядерные миеломные клетки. Окраска по Романовскому — Гимзе, ув. 400

телиальный мембранный антиген (ЕМА) и цитокератины [24, 25]. Это обстоятельство необходимо учитывать при трактовке результатов иммуногистохимического исследования костного мозга (и лимфатических узлов) у больных с эпителиальными новообразованиями.

Определение клональности плазматических клеток

Миеломные клетки содержат цитоплазматические и не содержат мембраносвязанные иммуноглобулины [26]. В 60% случаев это IgG (рис. 8), в 20% — IgA, в 15–20% — только легкие цепи [27]. Таким образом, легкие цепи иммуноглобулинов всегда присутствуют в клетках опухоли, даже при «несекретирующей» миеломе. Иммуногистохимическое выявление легких цепей в срезах костного мозга — в значительной части случаев выполнимая, хотя и довольно «капризная» процедура. В условиях поликлональной пролиферации и дифференцировки соотношение к-и λ -положительных клеток составляет приблизительно 1,5–1,8:1. В большинстве работ в качестве достаточного доказательства моноклональности рассматривается как минимум семикратный сдвиг указанной пропорции [28, 29] (рис. 9). Существуют рекомендации одновременного выявления легких цепей с помощью иммунофлюоресценции в парафиновых срезах [30].

Типы поражения костного мозга при ММ

Как и при других В-клеточных лимфомах с поражением костного мозга, при ММ принято различать интестициальную, очаговую/узелковую (с наличием или

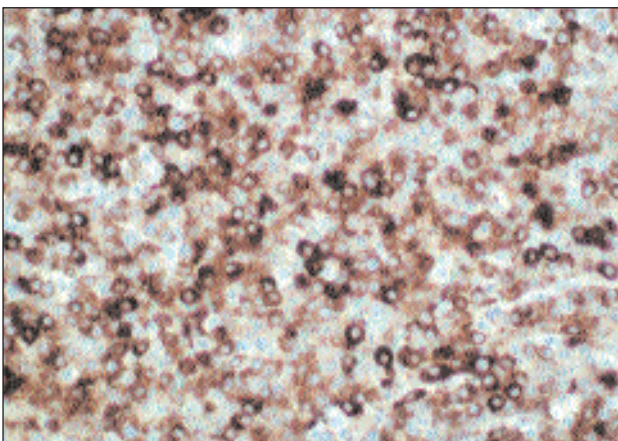


Рис. 7. Экспрессия CD79 α в цитоплазме миеломных клеток. Иммуногистохимическая реакция

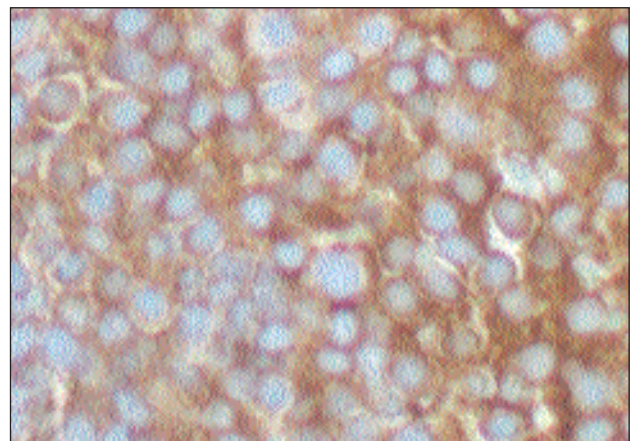


Рис. 8. IgG в цитоплазме опухолевых клеток. Иммуногистохимическая реакция

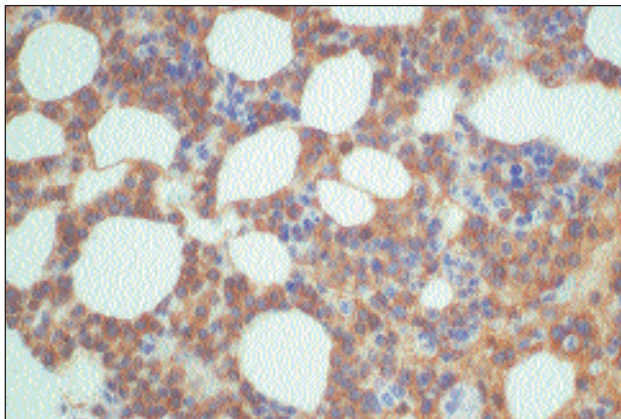


Рис. 9. Экспрессия легких цепей иммуноглобулинов в цитоплазме подавляющего большинства клеток. Иммуногистохимическая реакция

без паратрабекулярных пластов) и тотальную (диффузную) инфильтрацию костного мозга [17]. Информация о характере поражения костного мозга при ММ должна быть отражена в заключении, поскольку тип поражения, как правило, соответствует особенностям клинического течения. Так, при интерстициальной инфильтрации обычно наблюдается вялотекущее течение ММ с диффузным остеопорозом. При тотальном замещении костного мозга имеют место резко выраженный диффузный остеопороз и быстрая прогрессия болезни. Узелковая инфильтрация сопровождается очаговым лизисом кости, особенно выраженным при наличии перитрабекулярных очагов или пластов [17]. Объем нормального гемопоэза убывает в целом пропорционально объему опухолевой ткани. Количество и распределение миеломных клеток в костном мозге максимально точно определяются при выявлении CD138 (рис. 10).

Заключение

При обнаружении плазматических клеток в костном мозге в количестве более 30% с диффузным или диффузно-очаговым расположением диагноз ММ очевиден. На нашем материале не встретились случаи, когда количество плазматических клеток при реактивных плазматозах превышало бы 18%. Обнаружение сплошного роста опухоли требует дифференциальной диагностики с солитарной плазматомой кости, но такие плазматомы в задневерхней ости подвздошной кости располагаются редко, и эту возможность следует рассматривать лишь при наличии одиночного литического очага в кости и исследовании биоптата из этого очага.

При количестве плазматозитов/миеломных клеток 10—30% необходимо всегда убеждаться в их клонально-

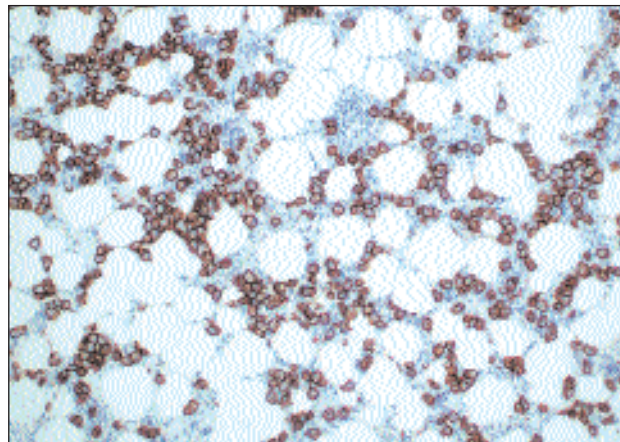


Рис. 10. Мембранная экспрессия CD138 на опухолевых клетках. Иммуногистохимическая реакция

сти путем выявления легких цепей иммуноглобулинов (проточная цитометрия, иммуноцито- и иммуногистохимия). Кроме того, целесообразно определить истинное содержание плазматических клеток в костном мозге с помощью реакции на CD138. Возможно, результаты исследования позволят преодолеть планку в 30%. Этим же методом необходимо пользоваться, когда в трепанобиоптате обнаруживаются атипичные или резко полиморфные клетки, черты плазмклеточной дифференцировки которых надежно установить не удастся. В таких случаях может возникнуть необходимость дифференциальной диагностики ММ и метастаза рака в костный мозг. Использование «экономичной» иммуногистохимической панели может привести к диагностической ошибке. Необходимо помнить, что CD138 определяется на мембранах эпителиальных клеток, а ЕМА — в значительной части реактивных и опухолевых плазматозитов.

В случае обнаружения до 10% плазматических клеток в костном мозге совершенно необходимо иммуногистохимическое исследование (для определения истинного количества плазматических клеток и их клональности). Минимальная панель включает антитела к CD138 и легким цепям иммуноглобулинов. При обнаружении клональности плазматических клеток наиболее вероятным диагнозом является MGUS. У больных с MGUS обнаруживаются низкие концентрации моноклонального белка при отсутствии очагов остеолитиза и каких-либо иных признаков ММ. Но, как указывалось выше, низкое содержание клеток с плазматической дифференцировкой в костном мозге не исключает диагноза ММ. Диагностика ММ всегда основывается на сопоставлении клинических, морфологических и лабораторных данных.

Л и т е р а т у р а

1. Terpstra W.E., Lokhorst H.M., Blomjous F. et al. Comparison of plasma cell infiltration in bone marrow biopsies and aspirates in patients with multiple myeloma. Br J Haematol 1992;82(1):46—9.
2. Rajkumar S.V., Fonseca R., Dispenzieri A. et al. Methods for estimation of bone marrow plasma cell involvement in myeloma: predictive value for response and survival in patients undergoing autologous stem cell transplantation.

- Am J Hematol 2001;68:269—75.
3. Liu C.T., Dahlke M.B. Bone marrow findings of reactive plasmacytosis Am J Clin Pathol 1967;48:546—51.
4. Huyn B.H., Kwa D., Gabaldon H., Ashton J.K. Reactive plasmacytic lesions of the bone marrow. Am J Clin Pathol 1976;65:921—8.
5. Bartl R., Frisch B., Burkhardt R. et al. Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis and

- classification and staging. Br J Haematol 1982;51:361—75.
6. Gavarotti P., Boccardo M., Redoglia V. et al. Reactive plasmacytosis: case report and review of the literature. Acta Haematol 1985;73:108—10.
7. Thiele J., Arenz B., Klein H. et al. Differentiation of plasma cells in the bone marrow: a clinico-pathologic study on 80 patients including immunohistochemistry and morphometry. Virchows Archiv (A)

- Pathol Anat Histopathol 1988;412(6):553—62.
8. Molina T., Brouland J.P., Bigorgne C. et al. Pseudomyelomatous plasmacytosis of the bone marrow in a multicentric Castleman's disease. *Ann Pathol* 1996;16(2):133—6.
9. Maubach P.A., Emmereich B., Theiss W. et al. Reactive leukemoid plasmacytosis with polyclonal heparinemia during streptokinase therapy. *Dtsch Med Wochenschrift* 1983;108(10):383—5.
10. Gorden L., Smith C., Graber S.E. Marked plasmacytosis and immunoglobulin abnormalities following infusion of streptokinase. *Am J Med Sci* 1999;301:186—9.
11. Grogan T.M. Plasma cell myeloma marrow diagnosis including morphologic and phenotypic features. *Sem Diagn Pathol* 2003;20:211—25.
12. Grogan T.M., Spier C.M. The B cell immunoproliferative disorders including multiple myeloma and amyloidosis. In: D.M. Knowles (ed). *Neoplastic Hematopathology*. 2nd (ed.) Lippincott, Williams and Wilkins; 2001.
13. Sukpanichnant S., Cousar J.B., Leelasiri A., et al. Diagnostic criteria and histologic grading in multiple myeloma: histologic and immunohistologic analysis of 176 cases with clinical correlation. *Hum Pathol* 1994;25:308—18.
14. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (eds). Lyon, IARC Press: 2001.
15. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749—57.
16. Pileri S., Poggi S., Baglioni P. et al. Histology and immunohistology of bone marrow biopsy in multiple myeloma. *Eur J Haematol Suppl* 1989;51:52—9.
17. Bartl R., Frish B. Clinical significance of bone marrow and bone marrow morphology in myeloma. In: *Myeloma*. London, Martin Dunitz; 2002. p. 269—95.
18. Banerjee S.S., Verma S., Shanks J.H. Morphological variants of plasma cell tumours. *Histopathology* 2004;44:2—8.
19. Vanhagen P.M., de Leeuw K., Hagemeijer A., Loevenberg B. Phagocytic plasma cells in a patient with multiple myeloma. *Netherlands J Med* 1995;46:25—9.
20. Wijdenes J., Vooijs W.C., Clement C. et al. A plasmacyte selective monoclonal antibody (B-B4) recognizes syndecan-1. *Br J Haematol* 1996;94:318—23.
21. Sanderson R.D., Lalor P., Bernfield M. B lymphocytes express and lose syndecan at specific stages of differentiation. *Cell Regul* 1989;1:27—35.
22. Bayer-Garner I.B., Sanderson R.D., Dhodapkar M.V. et al. Syndecan-1 (CD138) immunoreactivity in bone marrow biopsies of multiple myeloma: shed syndecan-1 accumulates in fibrotic regions. *Mod Pathol* 2001;14:1052—8.
23. Mateo G., Castellanos M., Rasillo A. et al. Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3661—7.
24. Beschorner R., Horny H.P., Petrich U.R., Kaiserling E. Frequent expression of haematopoietic and non-haematopoietic antigens by reactive plasma cells: an immunohistochemical study using formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Histol Histopathol* 1999;14(3):805—12.
25. Xu X., Roberts S.A., Pasha T., Zhang P.J. Undesirable cytokeratin immunoreactivity of native nonepithelial cells in sentinel lymph nodes from patients with breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1310—3.
26. Kronland R., Grogan T., Spier C. et al. Immunotopographic assessment of lymphoid and plasma cell malignancies in the bone marrow. *Hum Pathol* 1985;16:1247—54.
27. van Marion A.M.W., Lokhorst H.M., van der Tweel J.G. Pathology of multiple myeloma. *Curr Diagn Pathol* 2003;9:322—7.
28. Eckert F., Schmid L., Kradolfer D., Schmid U. Bone-marrow plasmacytosis—an immunohistological study. *Blut* 1986;53:11—9.
29. Wei A., Juneja S. Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms. *J Clin Pathol* 2003;56:406—11.
30. Чигринова Е.В., Павловская А.И. Современные возможности диагностики поражения костного мозга при неходжкинских лимфомах на материале трепанобиоптата. *Онкогематология* 2006;(1—2):38—49.

ПЕРВИЧНАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

Л.А. Мазурок¹, О.А. Коломейцев², Г.С. Тумян², А.М. Ковригина², Т.Т. Кондратьева²,
Е.Н. Шолохова², Н.Н. Тупицын², И.Е. Тюрин², В.А. Уткина², Е.А. Османов²

¹Курганская областная клиническая больница, ²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Проведен анализ клинико-иммунологических особенностей у 71 взрослого больного первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой. Стадия заболевания установлена в соответствии с критериями классификации Ann Arbor. Иммунологический вариант лимфомы определяли с помощью моноклональных антител к Т-, В-клеточным и другим маркерам опухолевых клеток на криостатных срезах и парафиновых блоках.

В 54 случаях диагноз подтвержден иммуноморфологически, у 17 больных — на основании клинических и морфологических признаков.

Мужчин и женщин было поровну. Возраст пациентов составлял от 16 до 66 лет (медиана 36 лет). В-симптомы выявлены у 35%, синдром верхней полой вены — у 42% больных. Особенности клинического течения заболевания определялись ростом опухоли в передневерхнем средостении с частым вовлечением в процесс легких, плевры, перикарда. В части случаев наблюдалось поражение шейных, надключичных, подмышечных лимфоузлов, мягких тканей передней грудной стенки, а также почек, надпочечников и костей.

К иммунологическим особенностям опухолевых клеток отнесены отсутствие антигенов CD10 и CD21, экспрессия CD23 у 29% больных, обнаружение антигена CD38 у 56% и отсутствие экспрессии HLA-DR у 20% больных.

Первой линией терапии больных могут являться программы MACOP-B или R-CHOP.

Ключевые слова: первичная медиастиальная крупноклеточная лимфома, опухоль передневерхнего средостения

PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA

L.A. Mazurok¹, O.A. Kolomeytssev², G.S. Tumyan², A.M. Kovrigina², T.T. Kondratieva²,
E.N. Sholokhova², N.N. Tupitsyn², I.E. Tyurin², V.A. Utkina², E.A. Osmanov²

Regional Clinical Hospital, Kurgan¹, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow²

We analysed clinical and immunological features of 71 patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. Disease stages were determined according to Ann Arbor staging system. Immunological type of lymphoma was defined using monoclonal antibodies to T- and B-cell lymphocytic markers, and some other antigens in frozen sections or paraffin embedded biopsies blocks.

Diagnosis of primary mediastinal large B-cell lymphoma was confirmed by immunomorphologic study in 54 cases or by clinical and morphologic features in 17 cases.

Gender distribution was equal. Median age was 36 (range 16–66) years. B-symptoms were detected in 35%, superior vena cava syndrome — in 42% patients.

Distinctive clinical feature depends on the tumor growth in anterior-superior mediastinum with frequent involvement of lungs, pleura, and pericardium. In some cases we observed involvement of neck, supraclavicular and axillary lymph nodes, soft tissues of chest anterior surface as well as kidney, suprarenal gland and bones.

Immunologic properties were presented by absence of CD10 and CD21 antigens, expression of CD23 in 29% of patients and CD 38 in 56%, absence of expression HLA-DR in 20% patients.

MACOP-B or R-CHOP regimens may be the first line therapy in this patient population.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, tumor of anterior-superior mediastinum.

Введение

В средостении могут развиваться различные злокачественные новообразования. Эти опухоли могут быть как первичными, так и вторичными. Среди первичных опухолей средостения подавляющее большинство (80%) составляют опухоли негемопоэтической природы (тимомы, тератомы, невриномы, герминомы и др.). В группе лимфоидных опухолей наиболее часто (14–15%) диагностируется лимфома Ходжкина. Доля неходжкинских лимфом (НХЛ) составляет лишь 5%. Вторичное вовлечение медиастиальных структур при НХЛ на всем протяжении болезни диагностируется в 15–25% случаев [1, 2].

Первые сообщения в печати о первичных медиастиальных лимфомах появились в начале 1970-х годов. В них обычно анализировалось небольшое число клинических наблюдений. В те годы по морфологическому субстрату опухоль в средостении расценивалась

либо как ретикулярно-клеточная саркома, либо как гистиоцитарная лимфома [3]. В дальнейшем, основываясь только на морфологических данных, традиционно считалось, что в переднем средостении первично развиваются преимущественно лимфома Ходжкина и Т-лимфобластные лимфомы [4–6]. Трудности дифференциальной диагностики объяснялись чрезвычайным полиморфизмом опухолевых клеток [7]. Однако в 1980 г. А. Lichtenstein и соавт. [1] впервые представили подробное клиническое и морфологическое описание особого варианта НХЛ с первичным поражением средостения, впоследствии введенного в классификацию ВОЗ (2001) как первичная медиастиальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ). Важную роль в признании данного варианта лимфомы как отдельной нозологической единицы сыграла работа Р. Isaacson и соавт. [6], в которой дана подробная иммунофенотипическая характеристика собственных

В-клеток вилочковой железы с обоснованием их отличия от популяции В-клеток фолликулярного центра, мантийной зоны, а также мукозоассоциированных В-клеток. Обнаружение среди лимфоидных опухолей переднего средостения значительной доли В-ККЛ заставило заново пересмотреть всю ранее сложившуюся систему взглядов. Выделение медиастинальной В-ККЛ как самостоятельного нозологически очерченного варианта опухоли связано как с достижениями клиники в целом, так и с широким внедрением в клиническую практику иммуногистохимических методов обследования больных.

В настоящее время известно, что первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ — самостоятельный клинико-иммуноморфологический вариант диффузных В-ККЛ. Опухоль развивается из «собственных» В-клеток вилочковой железы и имеет характерные клиническое течение и пути распространения. Клиническими особенностями данного варианта лимфомы являются локализация опухоли в передневерхнем средостении и длительное местное распространение на близлежащие органы и ткани без ранних отдаленных метастазов. Принято считать, что первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ чаще всего поражает пациентов молодого возраста (четвертое десятилетие, медиана 30—35 лет) с некоторым преобладанием женщин. По данным разных авторов, частота этого вида лимфомы находится в диапазоне от 2 до 5% от всех НХЛ. Каких-либо расовых или географических особенностей не описано [8—11].

Вилочковая железа (тимус) — лимфоэпителиальный орган, основным структурным элементом которого является тимическая долька. Внутри каждой дольки лимфоидные клетки (тимоциты) образуют наружную корковую зону и внутреннюю мозговую. По мере старения организма тимус претерпевает обратное развитие. У человека оно начинается в период полового созревания и продолжается до конца жизни. Возрастная инволюция прежде всего захватывает корковую зону долек, вплоть до полного ее исчезновения, при сохранности мозговой зоны.

В вилочковой железе Т-лимфоциты составляют 60—80%, а В-лимфоциты лишь 0,5—2%, и располагаются они в периваскулярных пространствах мозгового слоя долек. В тимусе описано существование двух типов В-клеток: клетки, окружающие тельца Гассала, и так называемые астероидные клетки [12]. В целом собственные В-лимфоциты мозгового слоя вилочковой железы экспрессируют маркеры CD19, CD20, CD22, CD23, IgM и не экспрессируют антиген CD21.

С возрастом происходит не только обратное развитие тимуса, но и его гистологическая перестройка. В периваскулярных пространствах мозгового слоя увеличивается площадь зон, богатых В-лимфоцитами. Считается, что в собственных В-клетках тимуса возможна мутация в генах, кодирующих вариabельные области тяжелых цепей иммуноглобулинов. Вероятно, именно из этих клеток в последующем и развивается медиастинальная лимфома. Не исключено, что родоначальником опухолевых В-клеток, составляющих субстрат первичной медиастинальной лимфомы, является нециркулирующая субпопуляция В-клеток мозгового слоя вилочковой железы [6, 12].

Редкость патологии, трудности диагностики, тяжесть клинических симптомов, особенности распространения и ответ на терапию во многом обусловлены биологическими особенностями опухоли.

Материалы и методы

Был обследован 71 взрослый пациент с первичной медиастинальной В-ККЛ. Все больные находились на лечении в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1992 по 2005 г.

Отбор пациентов проводился по принципу преимущественного поражения средостения с учетом динамики развития заболевания, клинических проявлений (боли в грудной клетке, кашель, одышка, признаки компрессии верхней полой вены и т.д.), а также результатов обследования. Первичный очаг опухолевого роста у всех больных располагался в переднем верхнем средостении.

Во всех случаях диагноз устанавливался только после биопсии первичной опухоли в средостении или ее метастазов с последующим иммуногистохимическим и морфологическим исследованием опухолевой ткани. Вторичность метастатических опухолевых поражений за пределами средостения была подтверждена тщательно изученным анамнезом и результатами клинико-инструментальных методов обследования.

Установление стадии лимфомы проводилось в соответствии с классификацией, принятой в Ann Arbor (1971) и дополненной в Cotswald (1989).

Для оценки ширины средостения использовали медиастинально-торакальный индекс (МТИ) — отношение максимальной ширины тени средостения к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте (уровень T₉—T₁₀-позвонков) на стандартных прямых рентгенограммах. Опухолевое образование средостения считалось массивным («bulky disease») при МТИ ≥ 0,33, что соответствует увеличению ширины тени средостения до 10 см и более при средних размерах грудной клетки. Ширина тени средостения менее 10 см соответствует МТИ < 0,33.

Морфологическая диагностика НХЛ и ее вариантов производилась по результатам гистологического исследования опухолевой ткани в соответствии с критериями и терминологией классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ [9].

Иммунологическое фенотипирование опухолевых клеток проведено иммуногистохимическим методом с использованием широкой панели моноклональных антител к антигенам Т-, В-лимфоцитов, миеломоноцитарных клеток, а также к ряду нелинейных и активационных антигенов. Иммунологический фенотип опухолевой ткани изучали на криостатных срезах и парафиновых блоках.

У 54 больных диагноз первичной медиастинальной В-ККЛ установлен на основании типичной морфологической картины и характерного иммунологического фенотипа опухолевых клеток. У остальных 17 больных иммунологическое исследование опухолевой ткани не проводилось, и первичная медиастинальная В-ККЛ диагностирована только на основании клинических и морфологических признаков.

Мужчин и женщин было 35 и 36 соответственно. Возраст пациентов составлял от 16 до 66 лет (медиана

36 лет). В-симптомы выявлены у 35% больных, синдром компрессии верхней полой вены (ВПВ) — у 42%. Локализованные (I—IIЕ) стадии заболевания диагностированы у 50 (70%) пациентов, генерализованные (III—IV) — у 21 (30%). Массивное опухолевое поражение средостения (МТИ $\geq$ 0,33) диагностировано у 82% больных. Часто поражались легкие и плевра (55 и 51% соответственно), поражение перикарда диагностировано у 25% больных. Опухолевое поражение почек верифицировано у 6 пациентов, надпочечников — у 5, костей — у 12, щитовидной железы и желудка — у 3, тонкой кишки и яичников — по 1 случаю. Вовлечение в опухолевый процесс ЦНС диагностировано у трех пациентов. Поражения костного мозга не наблюдалось ни у одного больного.

Распределение пациентов по группам риска производилось в соответствии с критериями международного прогностического индекса (МПИ) [13].

Результаты лечения оценивались в соответствии с международными критериями ответа опухоли на лечение [14].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS на основе созданной базы данных. Обработка включала корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 , построение кривых выживаемости по методике Каплана — Майера и оценку достоверности различий выживаемости [15].

Результаты и обсуждение

Первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ имеет свои особенности, связанные с полом и возрастом больных и отличающие ее от других вариантов НХЛ.

D. Cazals-Hatem и соавт. [2] в большом исследовании обнаружили, что из 141 пациента с первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ 59% составляли молодые женщины (средний возраст 37 лет), тогда как при других вариантах крупноклеточных лимфом (916 больных) женщин оказалось 42%, а средний возраст составил 54 года.

Первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ характеризуется быстрым ростом в ограниченном пространстве передневерхнего средостения. Через несколько месяцев от начала заболевания опухоль иногда достигает таких размеров, что начинает сдавливать медиастинальные структуры. Клинические проявления на момент диагностики, как правило, четко очерчены. Характерными жалобами больных являются боли в грудной клетке, продуктивный кашель, одышка. Нередко выявляются одутловатость лица, набухание шейных и подкожных вен передней грудной стенки, отек молочных желез у женщин. К моменту первичной диагностики компрессия ВПВ отмечается у 30—40% больных [10, 11, 16, 17]. Кроме того, могут развиваться двусторонний паралич диафрагмального нерва с дыхательной недостаточностью, осиплость голоса, нарушение глотания и т.д. [10]. Симптомы опухолевой интоксикации (В-симптомы) встречаются в 30—43% случаев [7, 10, 11]. Необходимо подчеркнуть, что в начальный период развития заболевание протекает бессимптомно. Клинические проявления возникают лишь при таком увеличении опухоли, которое приводит к сдавлению и смещению органов средостения [18].

Для данного заболевания на момент диагностики характерно раннее экстранодальное распространение опухоли на смежные органы внутри грудной полости при отсутствии генерализации процесса. Считается, что плотные образования, иногда пальпируемые в надключичных областях, часто являются периферическими фрагментами единого опухолевого конгломерата в средостении [10]. В то же время авторы отмечают, что хотя периферическая лимфаденопатия и нехарактерна для первичной медиастинальной В-ККЛ, иногда возможно вовлечение периферических лимфатических узлов, в первую очередь шейно-надключичных областей.

Следующей отличительной чертой первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ является ее отдаленное экстраторакальное метастазирование на более поздних этапах течения болезни и при рецидивах. В крупном исследовании GELA (1996) продемонстрированы возможность вовлечения в опухолевый процесс селезенки, почек, надпочечников, а также крайняя редкость поражения костного мозга и ЦНС [2]. В пояснении к классификациям REAL [8] и ВОЗ [9] отмечается, что при прогрессировании или при рецидивах первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ возможно поражение печени, почек, надпочечников, кожи, желудочно-кишечного тракта, придатков, ЦНС, костей, селезенки. K. Besien и соавт. [10] делают вывод, что поражение костного мозга, а также экстраторакальное метастазирование нетипичны на момент первичной диагностики заболевания, тогда как при прогрессировании или рецидиве лимфомы вовлечение в опухолевый процесс паренхиматозных органов (печень, почки, ЦНС) является характерным. Авторы отмечают, что вовлечение в опухолевый процесс ЦНС обычно проявляется либо объемным поражением вещества мозга, либо парезом черепных нервов, но никогда не подтверждается люмбальной пункцией.

Диагностика первичной медиастинальной лимфомы — непростая задача. Сложности связаны с анатомо-топографической локализацией первичной опухоли, с необходимостью использования инвазивных методов обследования для получения материала с последующей иммуноморфологической верификацией диагноза. К основным методам идентификации первичной лимфомы средостения относятся медиастиноскопия или торакотомия с биопсией опухолевой ткани, а также биопсия периферических лимфоузлов в случае их вовлечения.

Многочисленные секционные находки — остатки тимического эпителия и тимических эпителиальных кист, фрагменты долек вилочковой железы, а также тельца Гассала, выявленные в образцах опухолевой ткани, свидетельствуют о том, что первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ первично исходит из вилочковой железы. В целом опухолевый инфильтрат характеризуется чрезвычайным клеточным полиморфизмом, связанным, прежде всего, с различной конфигурацией ядер опухолевых клеток, присутствием многоядерных форм [19]. Обилие митозов в препаратах свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале опухоли [20].

В классификации ВОЗ (2001) морфологически первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ в большинстве случаев характеризуется как массивный

диффузный пролиферат опухолевых клеток с широкой светлой цитоплазмой и фиброзом ячеистого типа. В опухолевой ткани могут обнаруживаться остатки вилочковой железы. Клетки лимфомы различаются как размерами, так и формой ядер. Кроме того, эти различия могут выявляться в пределах одного образца опухолевой ткани.

М. Al-Sharabati и соавт. [17] исследовали образцы опухоли на криостатных срезах и обнаружили следующий фенотип: CD19+, CD22+, CD37+, CD21-, Ig-. Кроме того, анализ Т-клеточных антигенов (CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD43) на поверхности опухолевых клеток показал, что у большинства больных эти маркеры не экспрессировались. Спектр дифференцировочных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD37) на поверхности опухолевых клеток первичной медиастиальной (тимической) В-ККЛ соответствует конечным этапам В-клеточной дифференцировки [21].

Данные литературы позволяют заключить, что наиболее характерным фенотипом первичной медиастиальной В-ККЛ является CD19+, CD20+, CD22+, CD37+, CD21-, CD10-, CD5-, CD3-, SIg-. Аналогичные данные можно найти и в работе К. Besien и соавт. [10]. Авторы полагают, что вполне достаточным является следующий иммунофенотипический профиль: CD19+, CD20+, CD21-, HLA-DR-. Отсутствие HLA-DR является фенотипическим отличием от других В-ККЛ [2, 7, 10]. Представленная иммунологическая характеристика опухолевых клеток подтверждает гипотезу о том, что первичная медиастиальная лимфома развивается из собственных В-клеток тимуса, поскольку ее фенотип идентичен фенотипу собственных В-клеток вилочковой железы — CD19+, CD21-, CD10-, Ig- [6, 12].

Привлекает внимание работа, в которой проводится анализ антигенов гистосовместимости (HLA) I—II классов у больных первичной медиастиальной (тимической) В-ККЛ. При исследовании были обнаружены выраженные дефекты экспрессии этих антигенов, отражающие высокую степень малигнизации лимфомы [21]. В исследовании показано, что дефекты экспрессии антигенов I класса отмечаются чаще, чем II класса. Антигены I класса являются посредниками между цитотоксичными Т-лимфоцитами и, в данном случае, В-клетками. Опухолевые клетки, недостаточно экспрессирующие маркеры гистосовместимости I класса (HLA-A, B, C), вероятно, избегают иммунной атаки цитотоксическими Т-клетками. Этим можно объяснить клиническую агрессивность первичных медиастиальных (тимических) В-ККЛ. Антигены гистосовместимости II класса ответственны за В-клеточную активацию и созревание. Дефекты экспрессии структурных детерминант этих молекул, по мнению P. Moller и соавт. [21], могут способствовать трансформации иммунологически «неполноценных» В-клеток в первичную медиастиальную В-ККЛ.

Для определения прогноза у больных злокачественными лимфомами после изучения 12 различных показателей более чем у 3000 больных НХЛ было выделено 5 независимых неблагоприятных прогностических факторов: возраст старше 60 лет, стадии III—IV, общее состояние больного, соответствующее пунктам 2—4 по шкале ECOG, число зон экстранодального поражения более 1, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ)

более чем в 2 раза [13]. По числу этих показателей сформированы группы низкой (0—1 фактор), промежуточной/низкой (2 фактора), промежуточной/высокой (3 фактора) и высокой (4—5 факторов) степени риска.

В настоящее время разработано много различных программ полихимиотерапии (ПХТ) первичной медиастиальной (тимической) В-ККЛ (ACVBP, M-BACOD, m-BACOD, MACOP-B, ProMACE-CytaBOM, C-MOPP, CHOP-B, DHAP и др.). В работах A. Bosly и соавт. [22], C. Haioun и соавт. [23] не обнаружено достоверных различий в ответе на проводимую интенсивную химиотерапию, какая бы комбинация цитостатиков ни использовалась. G. Todeschini и соавт. [24] сравнили две программы ПХТ — CHOP в полных дозах и MACOP-B. Авторы пришли к выводу, что первая программа недостаточно эффективна, тогда как курс ПХТ по схеме MACOP-B дал 85% полных ремиссий. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 90%. Примерно такие же результаты получены в крупном ретроспективном итальянском исследовании 2002 г., проведенном P. Zinzani и соавт. [11] (в исследование были включены 426 первичных больных). Авторы заключают, что у пациентов с первичной медиастиальной (тимической) В-ККЛ предпочтительной является терапия по схеме MACOP-B.

В настоящее время на основании данных литературы в отношении больных первичной медиастиальной (тимической) В-ККЛ лечебная тактика представляется следующей. Первичным больным следует провести терапию по схемам, содержащим антрациклиновые препараты. Предпочтение отдается программе MACOP-B. После завершения терапии должны быть выполнены компьютерно-томографическое исследование и скintiграфия с ^{67}Ga . Риск рецидива заболевания высок, если результаты вышеперечисленных исследований свидетельствуют об остаточной опухолевой массе в средостении (остается более 20% первоначального опухолевого объема). При достижении полной ремиссии с целью ее консолидации проводится лучевая терапия в виде локального облучения исходной зоны поражения, а также лимфатических коллекторов, расположенных выше диафрагмы (в случае их вовлечения в злокачественный процесс), в суммарной дозе 30—46 Гр. Возможен другой вариант консолидации ремиссии — высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток [10]. Авторы считают, что оба варианта консолидации ремиссии возможны, так как в настоящее время нет данных относительно преимущества одного из лечебных подходов над другим. В Чикагском университете (штат Иллинойс, США) предпочтение отдается высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток [10].

Пациентам с шириной тени средостения менее 10 см (МТИ < 0,33) и I стадией заболевания можно ограничиться проведением 3 курсов химиотерапии по схеме R-CHOP. Если констатируется полная ремиссия, то с целью консолидации проводится лучевая терапия [25].

При поступлении в клинику большинство наших пациентов находились в удовлетворительном состоянии. У 39% больных состояние расценивалось как средней тяжести, а в 7% случаев — как тяжелое.

Локализованные (I—IIЕ) стадии заболевания диагностированы у 50 (70%) пациентов, генерализованные (III—IV) — у 21 (30%). По мнению P. Moller и соавт. [26], преобладающий локальный рост опухоли и инфильтрация соседних областей связаны со способностью клеток опухоли к локальной адгезивности, что опосредуется через CD11c. Массивное («bulky disease») поражение передневерхнего средостения (МТИ>0,33) выявлено у 82% больных.

Признаки синдрома сдавления ВПВ наблюдались у 42% больных, симптомы интоксикации отмечены у 35% пациентов. Выявлена достоверная взаимосвязь между наличием или отсутствием В-симптомов и стадией заболевания. Так, В-симптомы отсутствовали у 83% больных с начальными стадиями заболевания, тогда как

при генерализованных (III—IV) стадиях симптомов интоксикации не было лишь у 17% больных.

У 55% пациентов местное распространение опухоли характеризовалось поражением плевры и легких, а у 25% — перикарда и передней грудной стенки. Кроме того, наблюдалось поражение лимфатических узлов шеи, надключичных и подмышечных областей, мягких тканей.

Результаты, полученные в нашем исследовании, в основном согласуются с данными литературы. Так, у большинства больных наблюдался массивный опухолевый конгломерат в переднем верхнем средостении (МТИ>0,33) с распространением на близлежащие органы и ткани (легкие, плевру, перикард). Состояние пациентов оставалось удовлетворительным до тех пор, пока

не развивался синдром компрессии ВПВ. Частота симптомов опухолевой интоксикации и синдрома компрессии ВПВ также соответствует данным литературы. В наших наблюдениях мы не нашли различий в частоте поражения между мужчинами и женщинами. Медиана возраста пациентов соответствовала четвертому десятилетию.

На момент диагностики III и IV стадии заболевания установлены 21 пациенту. У этих больных имелся распространенный опухолевый процесс с поражением почек (6), надпочечников (5), костей (12), щитовидной железы (3), желудка (3), тонкой кишки (1), яичников (1). Вовлечение в опухолевый процесс ЦНС носило исключительный характер, случаев нейролейкемии не выявлено. Отсутствие нейролейкемии, по-видимому, связано исключительно с адгезивностью опухолевых клеток. Поражения костного мозга не наблюдалось ни у одного больного. Таким образом, между нашими результатами, касающимися отдаленного экстранодального распространения, и данными, обозначенными в последних классификациях НХЛ (REAL, 1994; ВОЗ, 2001), также не было различий.

В наших наблюдениях при морфологическом исследовании опухолевой ткани переднего средостения у 41 больного первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ имела вид диффузного инфильтрата в фиброзно-жировой ткани. В ряде случаев удавалось отметить разрастание опухоли и в вилочковой железе.

Опухолевые клетки были разного размера (от среднего до крупного) с ядрами округлой, овальной, вытянутой, неправильной формы. Встречались клетки с многодольча-

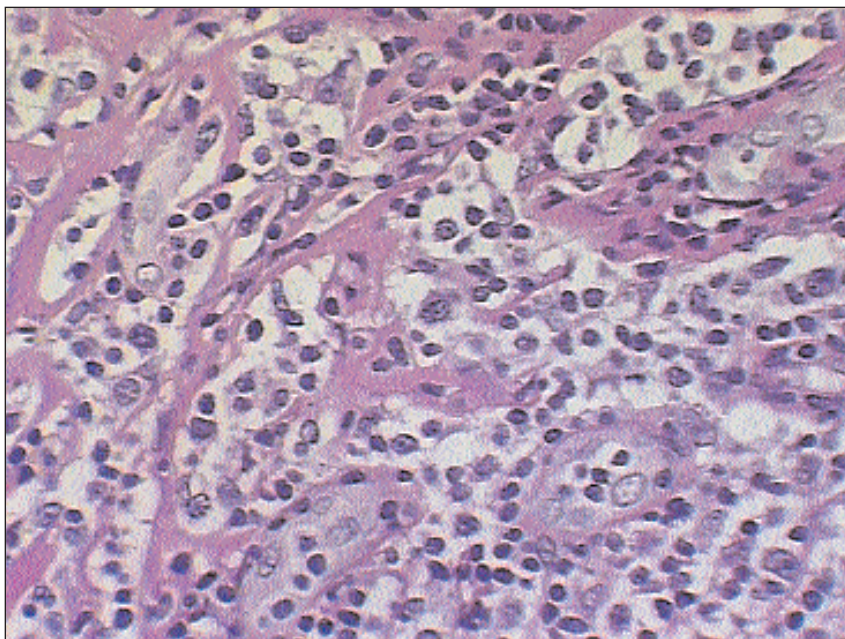


Рис. 1. Первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

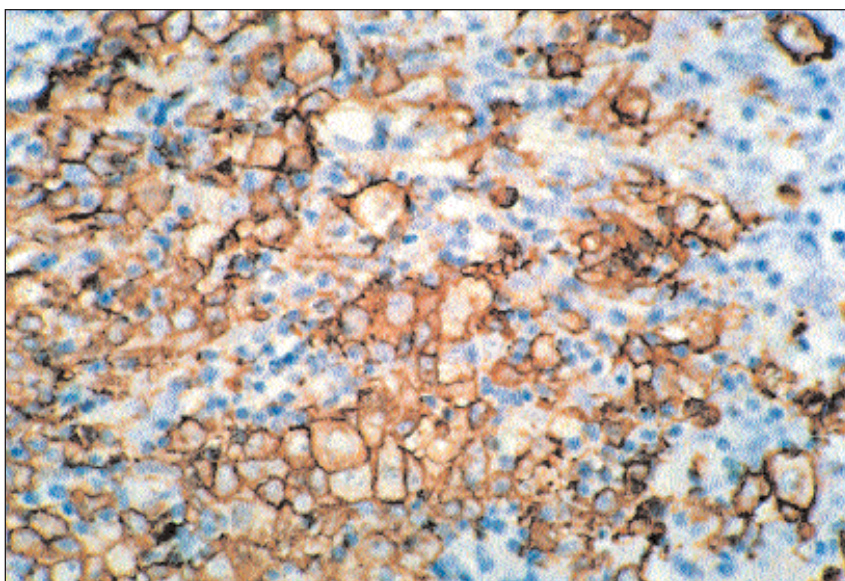


Рис. 2. Первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ. Экспрессия опухолевыми клетками CD20. Авидин-биотин-пероксидазный метод, ув. 400

тыми ядрами, а также многоядерные формы, часть которых напоминала клетки Березовского — Рид — Штернберга. Хроматин ядер обычно нежно-гранулярный с одной или несколькими четкими небольшими нуклеолами. Иногда встречались ядра пузырьковидные. В части случаев опухолевые клетки были мономорфными, в других — плеоморфными.

В большинстве случаев по своим морфологическим характеристикам опухолевые клетки напоминали центробласты и центроциты. Цитоплазма злокачественных клеток обильная или умеренной ширины, бледная, светлая, реже слабо или умеренно базофильная. Среди опухолевых клеток часто обнаруживались в разных количествах малые лимфоциты, гистиоциты. Лимфоциты могли располагаться периваскулярно.

Характерным признаком являлся стромальный склероз: диффузный в виде тонких интерстициальных волокон, оплетающих клетки, и склероз в виде гиалинизированных прослоек, делящих опухоль на дольки (альвеолы), гнезда. В опухолевой ткани обнаруживались некротические изменения, в том числе обширные.

В некоторых случаях можно было видеть островки резидуального тимического эпителия, инфильтрированного опухолевыми клетками. Тимический эпителий при этом мог подвергаться гиперплазии. Характерным морфологическим признаком являлась также инфильтрация опухолевыми клетками субинтимы и стенки крупных кровеносных сосудов. Типичная морфологическая картина первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ представлена на рис. 1.

При иммунологическом исследовании опухолевые клетки во всех 54 случаях характеризовались выраженной экспрессией общелейкоцитарного антигена CD45. В-клеточная природа лимфомы доказана обнаружением на мембране опухолевых клеток обще-В-клеточного антигена CD19, а также маркеров зрелых этапов дифференцировки В-лимфоцитов — CD20, CD22, CD37 (рис. 2). Маркеры клеток-предшественников на опухолевых клетках отсутствовали. По нашим данным, к осо-

бенностям иммунофенотипа первичной медиастинальной В-ККЛ можно отнести отсутствие экспрессии CD10 и CD21 на мембране злокачественных клеток, экспрессию маркера CD23 у трети больных, обнаружение антигена CD38 более чем у половины пациентов и, самое главное, отсутствие или слабую экспрессию молекул HLA-DR более чем у 20% больных. Как уже говорилось, отсутствие HLA-DR считается весьма характерным для первичных медиастинальных (тимических) В-ККЛ и никогда не наблюдается при других вариантах НХЛ.

При анализе прогностического значения отдельных исходных клинических и некоторых иммуноморфологических признаков и их влияния на длительность ремиссии и сроки жизни больных первичной медиастинальной В-ККЛ установлено, что 75% больных относилось к группам низкой и промежуточной низкой степени риска. По всей вероятности, это можно объяснить тем, что три из пяти прогностических признаков, обозначенных в МПИ, — молодой возраст больных, ранние стадии заболевания и удовлетворительный статус пациентов — послужили причиной включения основной массы больных в группы низкой и промежуточной низкой степеней риска. Кроме того, необходимо признать, что из множества параметров, изученных нами, прогностическое значение имели только те 5 признаков, которые обозначены в МПИ.

Для лечения больных первичной медиастинальной В-ККЛ применялись различные программы ПХТ, в 24 случаях с лучевой консолидацией. Основным методом ПХТ большинства первичных больных была схема СНОР в стандартном режиме. У 9 из 71 больных к схеме СНОР добавлялась мабтера (ритуксимаб). ПХТ по схеме MACOP-B проведена 10 первичным больным. В анализируемой группе больных общая эффективность лечения, т.е. достижение полной и частичной ремиссии, составила 61% (полные ремиссии — 34%, частичные — 27%). В группе больных с полной ремиссией медиана безрецидивной выживаемости не достигнута. Рецидивы в течение года наступили у 7 больных. Наилучшие ре-

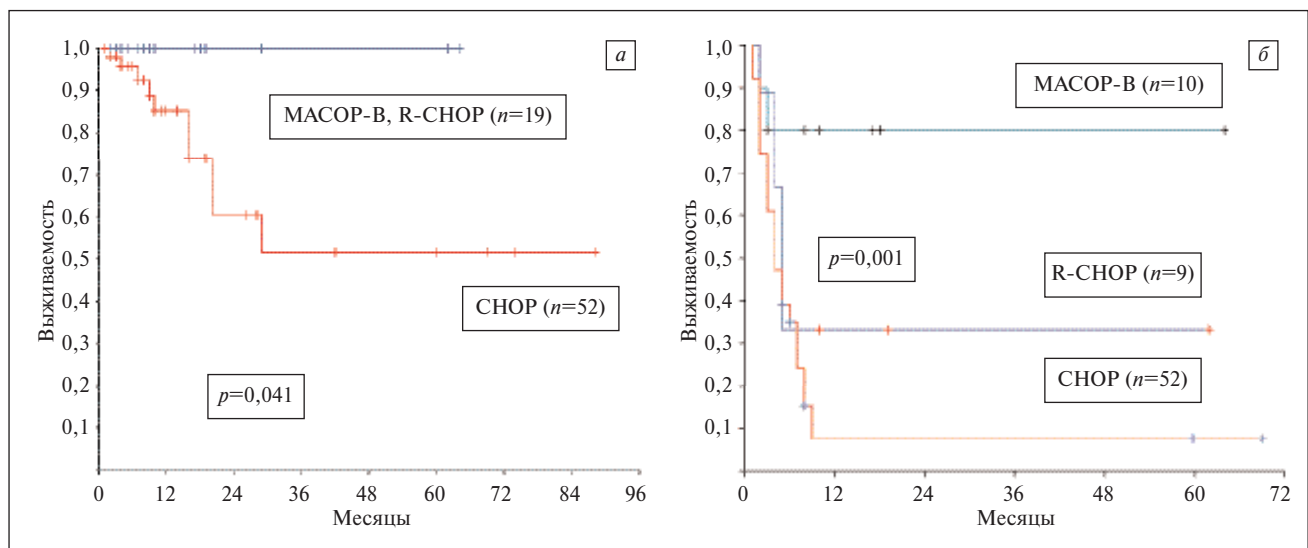


Рис. 3. Общая выживаемость (а) и выживаемость, свободная от неудач лечения (б), больных первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ (n=71) в соответствии с методом ПХТ при первом обращении больных а — медиана выживаемости в обеих группах не достигнута, различия статистически достоверны ($p < 0,05$); б — различия в выживаемости между группами больных высокодостоверны ($p = 0,001$)

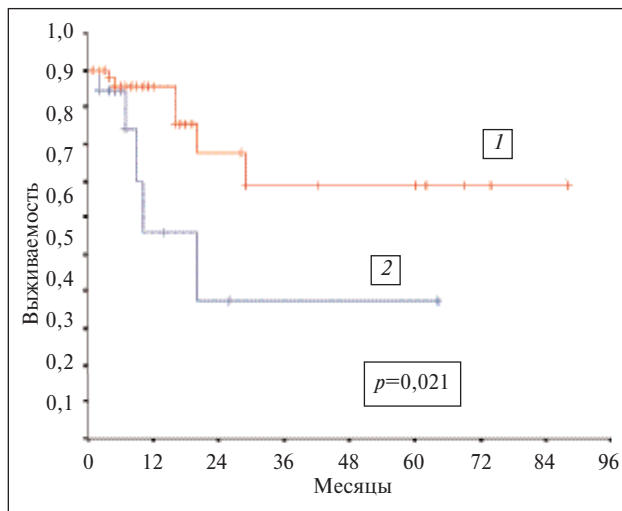


Рис. 4. Общая выживаемость больных разных прогностических групп ($n=71$) в соответствии с МПИ.

1 — низкий и промежуточный низкий риск ($n=53$);
2 — промежуточный высокий и высокий риск ($n=18$).

Различия между группами статистически достоверны ($p=0,021$)

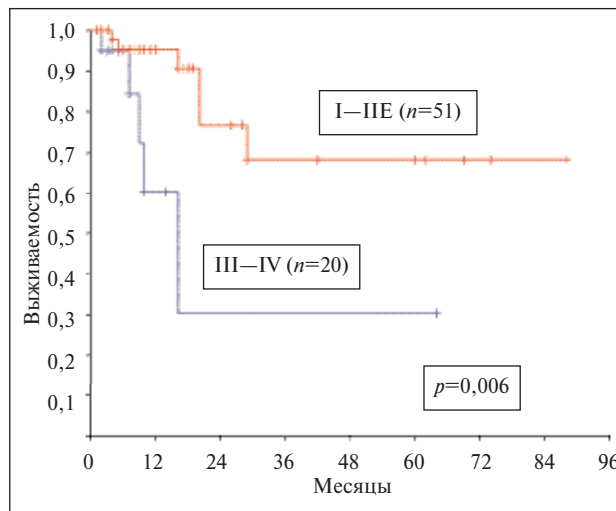


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ ($n=71$) в соответствии со стадиями распространения опухоли.

Срок наблюдения от 3 до 64 мес ($p=0,006$)

зультаты лечения достигнуты при проведении химиотерапии по схемам MACOP-B (80% полных ремиссий) и R-CHOP. Безусловно, группы больных малочисленны, и тем не менее использование этих схем ПХТ позволило достоверно улучшить показатели общей выживаемости и выживаемости, свободной от неудач лечения (рис. 3). Согласно данным литературы, у пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ предпочтительной является терапия по схеме MACOP-B [10, 11, 24].

Большинство полных ремиссий (47%) получено у пациентов из группы низкой степени риска, тогда как ни у одного из больных, отнесенных к группе высокой степени риска, достичь полной ремиссии не удалось. Отдаленные результаты лечения у больных разных групп риска свидетельствуют о том, что в группе больных низкой и промежуточной низкой степеней риска медиана выживаемости не достигнута, а в группе промежуточной высокой и высокой степеней риска она составила 20 мес (различия между группами статистически достоверны; рис. 4).

Следует отметить, что стадии заболевания (локализованные, распространенные) имели самостоятельное прогностическое значение. При локализованных (I–II) стадиях частота полных ремиссий была вдвое больше, чем при генерализованных (40 и 20% соответственно). Общая выживаемость была достоверно выше при локализованных стадиях (рис. 5).

Таким образом, первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ является самостоятельным клинико-иммуноморфологическим вариантом экстранодальных НХЛ с характерным клиническим течением, определенными путями распространения. Клиническими особенностями данного варианта лимфомы являются локализация опухоли в передневерхнем средостении и длительное местное распространение на близлежащие органы и ткани без ранних отдаленных метастазов. Кроме того, типично массивное поражение передневерхнего средостения (82%), что довольно часто (42%) сопровождается развитием синдрома компрессии ВПВ. На более поздних этапах развития заболевания возможны отдаленные экстранодальные метастазы в печени, костях, селезенке, почках, надпочечниках, щитовидной железе. Поражения костного мозга, ЦНС (вещества, оболочек мозга) не наблюдалось. К особенностям иммунологического фенотипа первичной медиастинальной В-ККЛ относятся отсутствие антигена CD10 в 100%, экспрессия маркеров CD23 в 29% и отсутствие экспрессии HLA-DR в 20% случаев на мембране злокачественных клеток, обнаружение антигена CD38 более чем у половины больных.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при правильной и адекватной по интенсивности химиотерапии (MACOP-B/R-CHOP) с добавлением лучевой терапии можно получить 58% полных и 42% частичных ремиссий. Все больные ко времени окончания настоящего исследования находятся под наблюдением.

Л и т е р а т у р а

1. Lichtenstein A.K., Levine A., Taylor C.R. et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med* 1980;68:504–14.
2. Cazals-Hatem D., Lepage E., Brice P. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA study. *Am J Surg Pathol* 1996;20(7): 877–88.
3. Benjamin S.P., McCormac L.J.,

4. Effer D.B., Groves L.K. Primary lymphatic tumors of the mediastinum. *Cancer* 1972;30:708–12.
5. Nathwani B.N., Kim H., Rappaport H. Malignant lymphoma lymphoblastic. *Cancer* 1976;38:964–83.
6. Rosen P.J., Feinstein D.I., Pattengale P.K. et al. Convolut lymphocytic lymphoma in adults: A clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1978;89:319–24.

7. Isaacson P.G., Norton A.J., Addis B.J. The human thymus contains a novel population of B lymphocytes. *Lancet* 1987;2:1488–91.
8. Lamarre L., Jacobson J.O., Aisenberg A.C., Harris N.L. Primary large cell lymphoma of the mediastinum: a histologic and immunophenotypic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13: 730–9.
9. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A

- revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study group. *Blood* 1994;84:1361—92.
9. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press; 2001.
10. Besien K., Kelta M., Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: A review of pathology and management. *J Clin Pathol* 2001;19 (6):1855—64.
11. Zinzani P.L., Martelli M., Bertini M., Gianni A.M. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002;87:1258—64.
12. Hofmann W.J., Momburg F., Moller P., Otto H.F. Intra and extrathymic B cells in physiologic and pathologic conditions. *Virchows Arch [A]* 1988; 412:431—42.
13. A predictive model for aggressive non-Hodgkins lymphoma. The International Non-Hodgkins's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987—94.
14. Cheson B., Horning S., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999;14(4):1244—53.
15. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457.
16. Jacobson J.O., Aisenberg A.C., Lamarre L. et al. Mediastinal large cell lymphoma: an uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. *Cancer* 1988;62:1893—8.
17. Al-Sharabati M., Chittal S., Duga-Neulat I. et al. Primary anterior mediastinal B-cell lymphoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Cancer* 1991; 67:2579—87.
18. Петерсон Б.Е. Справочник по онкологии. М., Медицина; 1964. с. 281—9.
19. Пробатова Н.А. Клиническая онкогематология. М., Медицина; 2001. с. 301—13.
20. Moller P., Lammler B., Eberlin-Gonska K. et al. Primary mediastinal clear cell lymphoma of B cell type. *Virchows Arch [A]* 1986; 409:79—92.
21. Moller P., Moldenhauer G., Momburg F. et al. Mediastinal lymphoma of clear cell type is a tumor corresponding to terminal steps of B cell differentiation. *Blood* 1987;69:1087—95.
22. Bosly A., Lepage E., Coiffier B. et al. Alternating chemotherapy does not improve results in poor prognosis aggressive lymphomas. LNH87 protocol group 3: a GELA study [Abstract]. *Blood* 1993;82(Suppl 2):136a.
23. Haioun C., Lepage E., Gisselbrecht C. et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation (ABMT) with sequential chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in first complete remission: a study of 464 patients (LNH 87 protocol). A GELA study. *J Clin Oncol* 1995; (in press).
24. Todeschini G., Ambrosetti A., Meneghini G. et al. Mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. *J Clin Oncol* 1990;8:804—8.
25. Miller T.P., Dahlberg S., Cassady J.R. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21—6.
26. Moller P., Matthaie-Maurer D.U., Hofmann W.J. et al. Immunophenotypic similarities of mediastinal clear-cell lymphoma and sinusoidal (monocytoid) B-cells. *Int J Cancer* 1989;43:10—6.
27. Демина Е.А. Клиническая онкогематология. М., Медицина; 2001. с. 314—76.
28. Джумабаева Б.Т., Готман Л.Н., Шавлохов В.С. и др. Возможности способа отсроченной денситометрии «позднего (фиксированного) контраста», применяемого в качестве теста опухоли в остаточном образовании средостения при первичных медиастинальных лимфосаркомах после окончания полихимиотерапии. *Тер арх* 2002;74(7):53—6.
29. Джумабаева Б.Т., Воробьев А.И., Капланская И.Б. и др. Морфологические, морфометрические и иммунофенотипические характеристики первичной медиастинальной В-клеточной лимфосаркомы. *Тер арх* 2003;75(7): 34—8.
30. Дзембак Т.М., Гуркало В.К., Гершанович М.Л. Оценка степени злокачественности В-клеточных неходжкинских злокачественных лимфом методом иммунофенотипирования. *Вопр онкол* 1998;44(2):187—9.
31. Круглова Г.В., Финогонова И.А. Частота и характер рецидивов после комбинированного лечения лимфосарком I—II стадии. В кн.: Новое в онкологии. Сборник научных трудов. Вып. 2. Под ред. И.В. Поддубной, Н.А. Огнерубова. Воронеж; 1997. с. 6—10.
32. Краевский Н. А., Смольяникова А. В., Саркисов Д.С. Патоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей. М., Медицина; 1993. Т. 2. с. 372—404.
33. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Тупицын Н.Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. М., Тверь, ООО «Издательство «Триада»; 2005. с. 15—6.
34. Островерхов Г.Е., Лубоцкий Д.Н., Бомаш Ю.М. Курс оперативной хирургии и топографической анатомии. М., Медицина; 1964. с. 443—8.
35. Отто Х. К классификации и дифференциальной диагностике первичных опухолей тимуса. Пат физиол и экспер терапия 1996;(3):34—41.
36. Пробатова Н.А. Морфологическая диагностика неходжкинских злокачественных лимфом (лимфосарком). *Арх патол* 1990;(9):72—5.
37. Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н., Флейшман Е.В. Основные принципы и диагностические критерии «Пересмотра Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей». *Арх патол* 1997;(4):65—77.
38. Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н., Флейшман Е.В. Основные принципы и диагностические критерии «Пересмотра Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей». *Арх патол* 1998;(4):61—71.
39. Соловьева Е.А., Круглова Г.В., Протасова А.К., Френкель М.А. Сравнительная характеристика состояния кроветворения при лейкоемизации лимфобластной лимфосаркомы и остром лимфобластном лейкозе. *Пробл гематол* 1978;(11):15—19.
40. Тупицын Н.Н. Иммуноморфологическая диагностика гемобластозов. В кн.: Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань, РИЦ «Титул»; 2000. с. 149—65.
41. Тупицын Н.Н., Шолохова Е.Н., Андреева Л.Ю. и др. Иммунодиагностика лимфом. *Соврем онкол* 2002;Экстравыпуск:4—12.
42. Abdou N.I., Lisak R.P., Zweiman B. et al. The thymus in myasthenia gravis — Evidence for altered cell populations. *N Engl J Med* 1974;291:1271—5.
43. Foucar K., McKenna R.W., Frizzera G. et al. Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the Lukes-Collins classification. *Cancer* 1982;49:888—97.
44. Warnke R.A., Weiss L.M., Chan J.K.C. et al. Tumors of the lymph nodes and spleen. In: Atlas of tumor pathology. Atlas of tumor pathology Armed Forces 3rd Series, Fascicle 14. Washington, Institute of Pathology; 1995.

Уважаемые коллеги!

Подписаться на журнал «ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»
на 2007 г. можно в любом отделении связи.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12313.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ЛЕЧЕНИЯ

Е.А. Демина, Г.С. Тумян, Е.Н. Унукова, Н.Е. Кондратьева,
А.Г. Бородинкина, Т.И. Зайцева, О.М. Мелузова, С.В. Ширяев

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

На основании данных об эффективности терапии 566 первичных больных лимфомой Ходжкина, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1975 по 2005 г., проведен анализ влияния адекватности выполнения протоколов на отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения 58 мес (разброс 5 мес — 25 лет). При проведении всей программы только в РОНЦ нарушения программы терапии отмечены у 28,6% больных; если лечение проводилось преимущественно в РОНЦ и лишь часть курсов химиотерапии по месту жительства — у 40,4%; если в РОНЦ проводились лишь обследование, выбор программы и начало лечения, а основная часть курса проводилась по месту жительства — у 63,5%.

К статистически значимому снижению отдаленных результатов лечения привели увеличение даже одного интервала свыше 6 нед, уменьшение объема полихимиотерапии на 30% от запланированного даже после достижения полной ремиссии и отмена лучевой терапии в комбинированном лечении после констатации полной ремиссии. Указанные нарушения отмечены у 38,8% больных. Строгое соблюдение современных программ лечения лимфомы Ходжкина способствует повышению эффективности терапии этого заболевания.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, современные программы лечения, эффективность терапии

MODERN TREATMENT PROGRAMS FOR PRIMARY HODGKIN'S LYMPHOMA AND REASONS OF TREATMENT FAILURE

E.A. Demina, G.S. Tumyan, E.N. Unukova, N.E. Kondratieva, A.G. Borodkina, T.I. Zaitseva, O.M. Meluzova, S.V. Shiriaev
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Between 1975 and 2005, 566 patients (pts) with primary Hodgkin's lymphoma were treated at N.N. Blokhin Cancer Research Center. We analyzed an influence of treatment programs execution on long-term results based on data of treatment efficacy. Median follow-up period was 58 months (range 5 months — 25 years). Deviations of treatment program were registered in 28,6% of pts in cases of execution of full treatment program at Cancer Research Center. The main part of treatment program was performed at Cancer Research Center and the minority of chemotherapy courses was accomplished domiciliary (40,4% pts). In cases of pts examination, choice of therapy and start of treatment at Cancer Research Center, execution of the main part of course was accomplished domiciliary (63,5% pts).

Even increase for more than 6 weeks of the only one interval significantly resulted to reduction of long-term treatment effect. We observed statistically significant decreased of long-term treatment effect in case of reduction the chemotherapy dimension (dose reduction) to 1/3 from predesigned regimen though after achievement of complete remission as well as cancellation of radiotherapy in combined treatment after achievement of complete remission. All deviations indicated above were revealed in 38,8% pts. An exact adherence to modern treatment programs for pts with Hodgkin's lymphoma facilitate to increase effectiveness of therapy.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, modern treatment programs, effectiveness of therapy

В 1970-х гг. лимфома Ходжкина (ЛХ) была признана потенциально излечимым заболеванием, а к концу века возможность излечения большинства больных стала аксиомой. Использование прогностических критериев, определяющих опухолевую массу, которые были предложены Германской группой по изучению ЛХ (GHSG — German Hodgkin's lymphoma Study Group), и современных стандартизированных химиолучевых программ лечения позволяет получить полные ремиссии более чем у 90% больных. 5-летняя общая выживаемость в этой группе, по данным ведущих исследовательских центров, достигает 90% и более (табл. 1, рис. 1) [1–8].

Эффективность лечения больных в крупных исследовательских центрах, проводящих терапию со строгим соблюдением схем и режимов лечебных протоколов, выше, чем в общей системе онкологической службы, и проблема эта существует не только в России [8]. Причин для такого различия несколько. Во-первых, различается оценка исходного статуса больных

врачами общей сети и специалистами исследовательских центров. Во-вторых, нарушение запланированного лечения чаще отмечается при реализации его в системе общей онкологической службы. Третья причина больше характерна для России — отсутствие в ряде регионов страны диагностического оборудования, необходимого для современного стадирования и подтверждения полноты ремиссии.

Германская группа по изучению ЛХ провела анализ трактовки результатов обследования больных, вошедших в протоколы HD10 (сравнение 2 и 4 циклов ABVD и локального облучения в дозе 20 и 30 Гр у больных промежуточной прогностической группы) и HD11 (сравнение программ BEACOPP и CVPP/ABVD у больных неблагоприятной прогностической группы) врачами на местах и специалистами координационного центра по документам, представленным лечащими врачами. Стадия заболевания изменялась редко — у 1,5 и 1,6% больных соответственно, однако коррекция зон поражения и, следовательно, объема лучевой терапии

Таблица 1. Эффективность современных комбинированных программ терапии у больных различных прогностических групп, выделенных в соответствии с критериями GHSg, лечение которых проводилось без нарушения режима (n=236, данные РОНЦ)

Прогностическая группа (терапия)	Частота полных ремиссий, %	5-летняя общая выживаемость, %
Благоприятная (протоколы 1980—2005 гг.: 4 цикла полихимиотерапии + облучение зон исходного поражения, прослеженность 5 мес — 25 лет)	100	98
Промежуточная (протоколы 1980—2005 гг.: 6 циклов полихимиотерапии + облучение зон исходного поражения, прослеженность 8 мес — 24 года)	99	95
Неблагоприятная (протокол 1998—2005 гг.: 8 циклов BEACOPP + облучение остаточных опухолевых масс и исходно больших массивов, прослеженность 6 мес — 5 лет)	90	90

произведена у 49% больных, получавших лечение по протоколу HD10, и у 67% больных, получавших лечение по протоколу HD11. Коррекция зон поражения привела к уменьшению объема лучевой терапии у 1,8% больных в протоколе HD10 и у 4,3% больных в протоколе HD11, но объем лучевой терапии был увеличен у 22,6% в протоколе HD10 и у 44,1% больных в протоколе HD11 [8].

Современные программы лечения создавались на основании огромного и хорошо проанализированного эмпирического опыта, а также с использованием биометрических данных, метаанализа и компьютерных моделей прогнозирования выживаемости. Было установлено, что необходимый объем химиотерапии для каждой прогностической группы определяется не только общим числом всех уничтоженных опухолевых клеток, но и общим числом клеток, которые возобновляют рост в интервале между циклами — «the generalized Skipper model» [8]. В конце 1980-х гг. A. Coldman и J. Goldie показали, что выживанию резистентного опухолевого клона одинаково способствуют как снижение курсовой дозы химиопрепаратов, так и удлинение интервалов между повторными введениями до 40 дней [9]. Появление колониестимулирующих факторов позволило преодолеть дозолимитирующую гематологическую токсичность и дало возможность проводить лечебные программы без снижения доз и удлинения интервалов. Однако для практикующих врачей необходимость строгого соблюдения режима проведения лечебных программ по-прежнему требует дополнительных клинических доказательств.

В РОНЦ была поставлена задача оценить, как нарушение режима лечения повлияло на непосредственные и отдаленные результаты лечения. Комплексная оценка по материалам РОНЦ стала возможна в связи с тем, что с середины 1970-х гг. в РОНЦ лечение абсолютного большинства больных ЛХ осуществляется по протоколам. При этом соблюдается преемственность протоколов, и каждый следующий протокол базируется на данных предыдущих исследований.

С начала 1970-х гг. РОНЦ проводит лечение большинства больных ЛХ совместно с районными онкологами. Это вызвано тем, что современные программы лечения этого заболевания длительны — занимают от 5 до 8 мес, курсы химиотерапии проводятся с плановыми перерывами, переносятся удовлетворительно и долгое пребывание больного в стационаре нецелесообразно. Коечный фонд и возможности дневного стационара РОНЦ позволяют проводить лечение не более чем 30—40 первичным больным ЛХ в год, однако с помощью районных онкологов возможность пройти лечение по протоколам РОНЦ получает в 2 раза большее число больных. Результаты терапии были оценены у 566 первичных больных с гистологически подтвержденным в РОНЦ диагнозом ЛХ, леченных по протоколам РОНЦ с июля 1975 г. по ноябрь 2005 г. и прослеженных после окончания лечения не менее 4 мес. Мужчин было 224 (39,5%), женщин 342 (60,5%), медиана возраста 27 лет (14—61 год). Больных с I стадией было 50 (8,7%), со II — 341 (59,6%), с III — 113 (19,7%), с IV — 62 (12%), симптомы интоксикации имелись у 163 (28,8%) больных и отсутствовали у 403 (71,2%). Медиана прослеженности составила 58 мес (5 мес — 25 лет). Для больных с I и II стадиями с 1979 по 1985 г. проводилась рандомизация между радикальной лучевой терапией, только полихимиотерапией по схеме CVPP

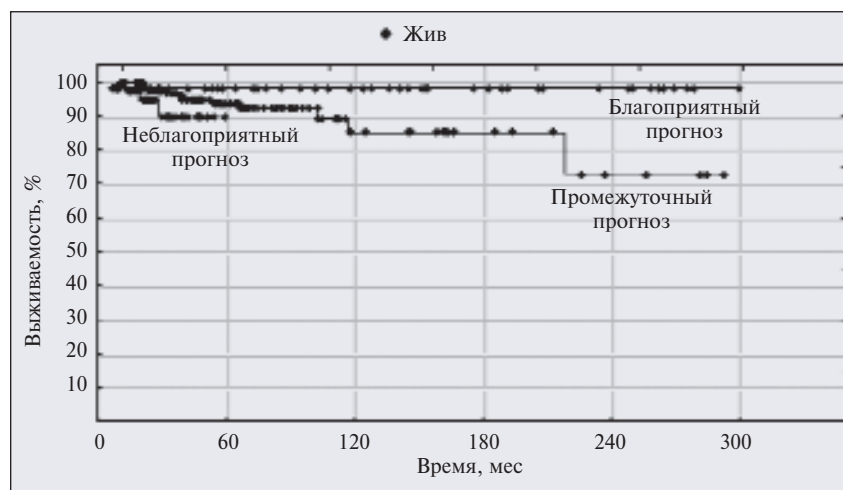


Рис. 1. Общая выживаемость больных ЛХ в различных прогностических группах, выделенных в соответствии с критериями GHSg, лечение которых проводилось без нарушения режима (n=236; p=0,2)

и комбинированным химиолучевым лечением. При комбинированном лечении использовалась схема CVPP, у больных с благоприятным (по критериям EORTC) прогнозом проводилось облучение зон исходного поражения, а у больных с неблагоприятным прогнозом — облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы ± облучение забрюшинных лимфатических коллекторов (всего 278 больных). С 1986 до 1998 г. больные последней группы продолжали получать комбинированное химиолучевое лечение с облучением только зон исходного поражения (72 больных). В эти годы больным с III и IV стадиями проводилась химиотерапия преимущественно по схеме CVPP (или CVPP/ABV-гибрид, чередование циклов CVPP и ABVD) с добавлением облучения на зоны остаточных лимфатических узлов (90 больных). С 1998 г. лечение выбирается в соответствии с прогностическими критериями, предложенными GHSG. Больным благоприятной и промежуточной прогностических групп лечение проводилось 4–6 циклами ABVD + облучение зон исходного поражения (59 больных), а в неблагоприятной группе — по программе BEACOPP (или BEACODP) ± облучение остаточных лимфатических узлов и зон исходно больших массивов (73 больных). Общая и безрецидивная 10-летняя выживаемость в группе в целом (566 больных) составила 73 и 66% соответственно (рис. 2). После 10 лет наблюдения рецидивы ЛХ крайне редки, и после 15 лет в этой группе не констатировано ни одной смерти от прогрессирования заболевания, а общая выживаемость снижается в связи со смертью больных от вторых опухолей, сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Лечение только в РОНЦ проведено 291 (51%) больному, частично в РОНЦ, а частично по месту жительства — 248 (43,8%) больным, в соответствии с рекомендациями РОНЦ полностью по месту жительства с контролем и последующим наблюдением в РОНЦ 24 (5,2%) больным. 1733 цикла полихимиотерапии проведено в РОНЦ и 1234 — по месту жительства. Лучевую терапию в РОНЦ получили 394 больных, 24 больным провели лучевую терапию по месту жительства.

Лечение без нарушения программы, т.е. с соблюдением запланированных разовых и суммарных доз,

интервалов в лечении, количества циклов и объема лучевой терапии проведено у 163 (28,8%) больных. Незначительное нарушение (удлинение программы лечения менее чем на 4 нед) было у 183 (32,3%) больных. Это нарушение, как правило, складывалось из 2–5 дней опозданий в каждом интервале в связи с воскресными и праздничными днями или кратковременной лейкопенией и в сумме не превышало 4 нед за всю программу лечения. Однако у 220 (38,8%) пациентов нарушения программы лечения были весьма существенны: удлинение программы более чем на 4 нед, сокращение объема химиотерапии на 1/3 и более и отмена лучевой терапии в запланированном комбинированном лечении.

Наиболее редко программа лечения нарушалась у больных благоприятной прогностической группы — 6,6% существенных нарушений и одинаково часто у больных промежуточной и неблагоприятной прогностических групп — 21 и 28% соответственно. При анализе причин нарушения программы оказалось, что хотя лейкопения II–III степени была констатирована у 46% больных, она послужила причиной удлинения интервалов лишь у 18% больных, в 7,7% случаев причиной прекращения лечения или увеличения интервалов явился отказ больного, в 4,2% — инфекция, в 2,6% — прогрессирование заболевания. Самой распространенной причиной нарушения программы (44%) была организационная: отсутствие препаратов, отсутствие мест в стационаре или неоправданно длительное обследование. Наиболее четко лечение осуществлялось, если вся программа проводилась в РОНЦ — нарушения, преимущественно несущественные, отмечены лишь у 28,6% больных. Если лечение проводилось преимущественно в РОНЦ и лишь часть курсов химиотерапии по месту жительства, нарушение программы зафиксировано в 40,4% случаев, а если в РОНЦ проводились лишь обследование, выбор программы и начало лечения, а основная часть курса проводилась по месту жительства, то программа нарушалась у 63,5% больных. Это свидетельствует о том, что врачи общей сети не вполне понимают, насколько зависит эффективность терапии от строгого соблюдения всех компонентов программы лечения.

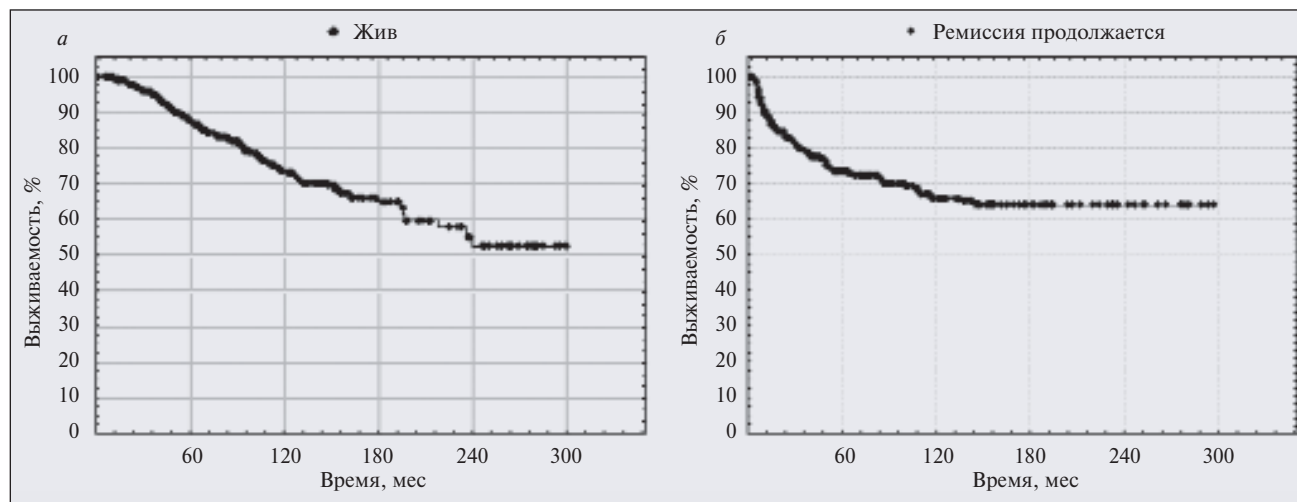


Рис. 2. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость во всей группе больных ЛХ, получавших лечение в РОНЦ (n=566)

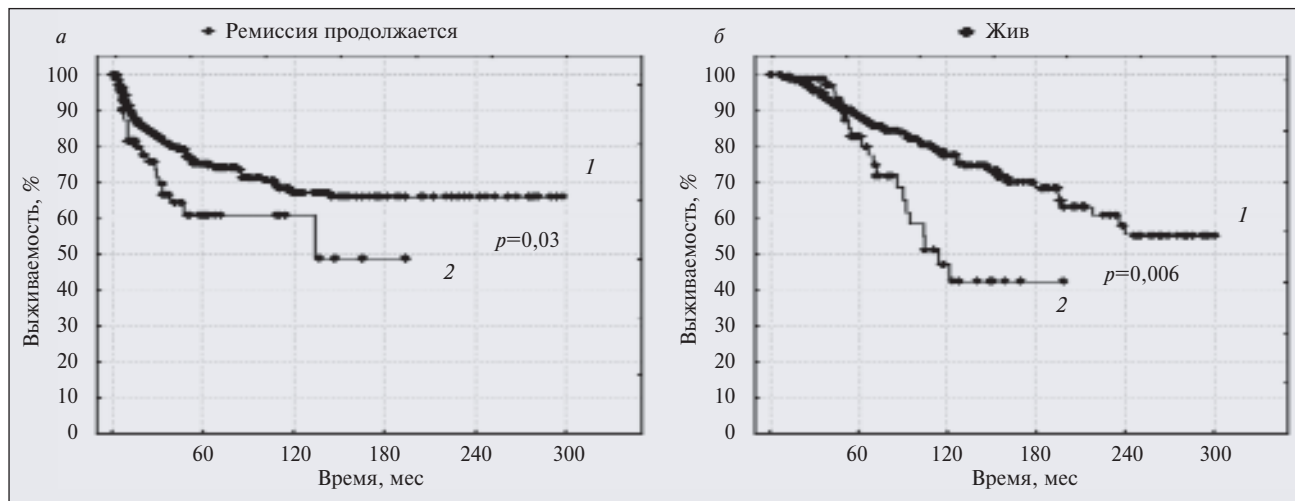


Рис. 3. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость больных в зависимости от удлинения одного и более интервалов в лечении свыше 6 нед ($n=566$). 1 — удлинения интервалов не было, 2 — увеличение одного и более интервалов до 6 нед

Общее увеличение времени выполнения программы лечения на 4 нед и менее отмечено у 183 (32,3%) больных, а у 220 (38,8%) больных увеличение сроков проведения лечения превысило 4 нед. При оценке выживаемости больных в зависимости от увеличения общей длительности выполнения программы статистически значимого различия между группами в общей и безрецидивной выживаемости выявлено не было ($p=0,3$). Однако это положение справедливо только для больных, у которых длительность интервалов между циклами и перед лучевой терапией не превышала 6 нед.

При увеличении хотя бы одного интервала до 6 нед и более выявлено статистически значимое снижение как общей, так и безрецидивной выживаемости — $p=0,03$ и $p=0,006$ соответственно (рис. 3), но различий в бессобытийной и свободной от неудач лечения выживаемости не выявлено ($p=0,5$).

Это означает, что большие перерывы в лечении не снижают частоту достижения полной ремиссии, но увеличивают частоту рецидивов. Таким образом, критическим для снижения эффективности лечения является

удлинение хотя бы одного интервала до 6 нед и более. Это те самые 40 дней, на которые указывает модель формирования резистентного опухолевого клона A. Coldman и J. Goldie [9].

Полихимиотерапию в самостоятельном режиме или в сочетании с лучевой терапией получили 490 больных. Полный запланированный объем химиотерапии получили 388 (79,6%) больных, у 70 (14%) больных суммарная доза химиотерапии была снижена менее чем на 30%, а у 32 (6,2%) больных — более чем на 30%.

Выживаемость, свободная от неудач лечения, и бессобытийная выживаемость оказались статистически значимо хуже в группе больных, у которых суммарная курсовая доза химиопрепаратов была снижена на 30% и более от запланированной (рис. 4).

Влияние уменьшения доз химиопрепаратов на выживаемость, свободную от неудач лечения, и бессобытийную выживаемость остается таким же и для больных, у которых решение о сокращении объема химиотерапии принималось после достижения полной ремиссии (рис. 5).

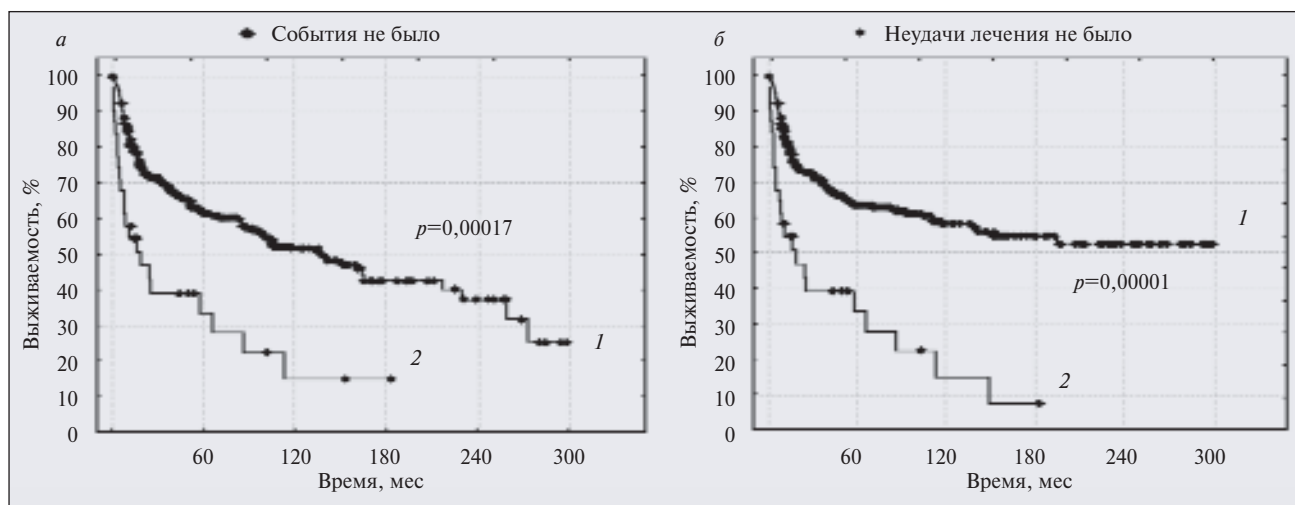


Рис. 4. Бессобытийная (а) и свободная от неудач лечения (б) выживаемость больных в зависимости от курсовой дозы химиопрепаратов ($n=490$). 1 — полная курсовая доза, 2 — курсовая доза снижена на 30% и более

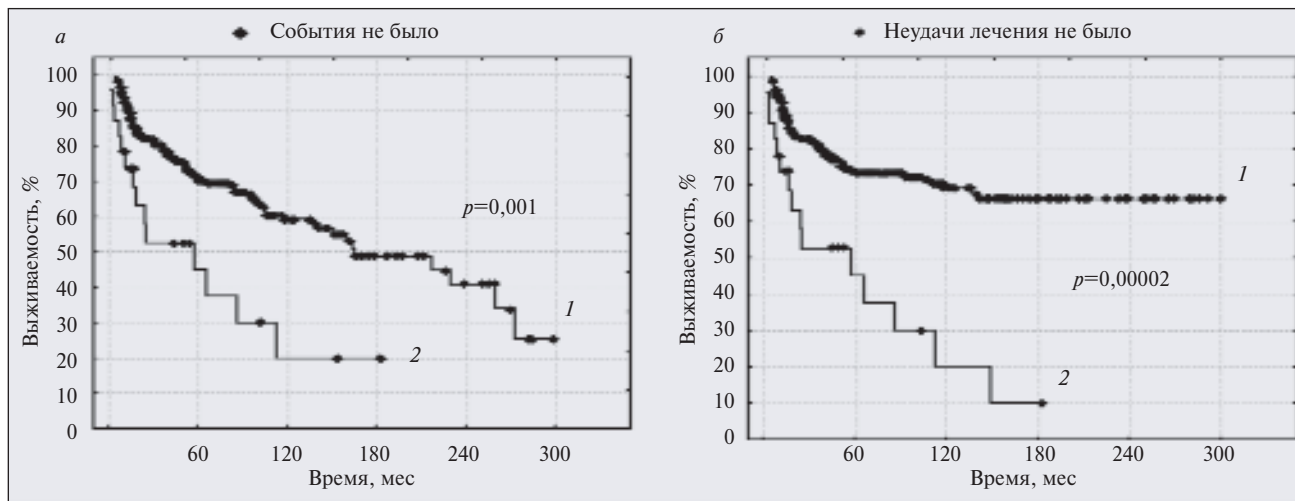


Рис. 5. Зависимость бессобытийной (а) и свободной от неудач лечения (б) выживаемости больных, достигших полной ремиссии, от курсовой дозы химиопрепаратов ($n=432$).
1 — полная курсовая доза, 2 — курсовая доза снижена на 30% и более

Аналогичное влияние на эффективность лечения оказывает и уменьшение числа запланированных циклов полихимиотерапии. На рис. 6 представлена бессобытийная и свободная от неудач лечения выживаемость в зависимости от уменьшения числа циклов на 1 или 2 у больных, достигших полной ремиссии до принятия решения о сокращении числа циклов полихимиотерапии. Таким образом, даже при раннем достижении полной ремиссии необходимо давать полную курсовую дозу химиопрепаратов, так как быстрое достижение полной ремиссии при существующих в России стандартах ее констатации не может обеспечить улучшения отдаленных результатов лечения.

Иными словами, в отличие от удлинения интервалов, где ключевым является хотя бы однократное удлинение интервала на 4 нед, для уменьшения общей курсовой дозы химиотерапии неважно, каким образом происходит это уменьшение — понемногу на каждом цикле или сразу в конце лечения. Достижение полной ремиссии перед отменой последних циклов химиотерапии не уменьшает риска рецидивов.

Комбинированная терапия была запланирована 354 больным. Полный объем лечения получили 325 больных, у 29 больных лучевая терапия не проводилась (у 11 в связи с прогрессированием, у 18 больных была достигнута полная ремиссия после полихимиотерапии и до решения вопроса об отказе от лучевой терапии). 11 больных, у которых лучевая терапия не проводилась в связи с прогрессированием, из дальнейшей оценки исключены. Полная ремиссия до лучевой терапии была достигнута у 113 больных (95 больных, которым впоследствии была проведена лучевая терапия, и 18 больных, которым лучевая терапия не проводилась).

Частота рецидивов была статистически значимо выше (34 против 15%; $p=0,04$) в группе больных, достигших полной ремиссии на полихимиотерапии, но которым лучевая терапия не проводилась, по сравнению с группой больных, которым лучевая терапия была проведена в соответствии с планом лечения. Как общая, так и безрецидивная выживаемость оказалась статистически значимо лучше в группе больных, получивших лучевую терапию в соответствии с планом лечения (рис. 7).

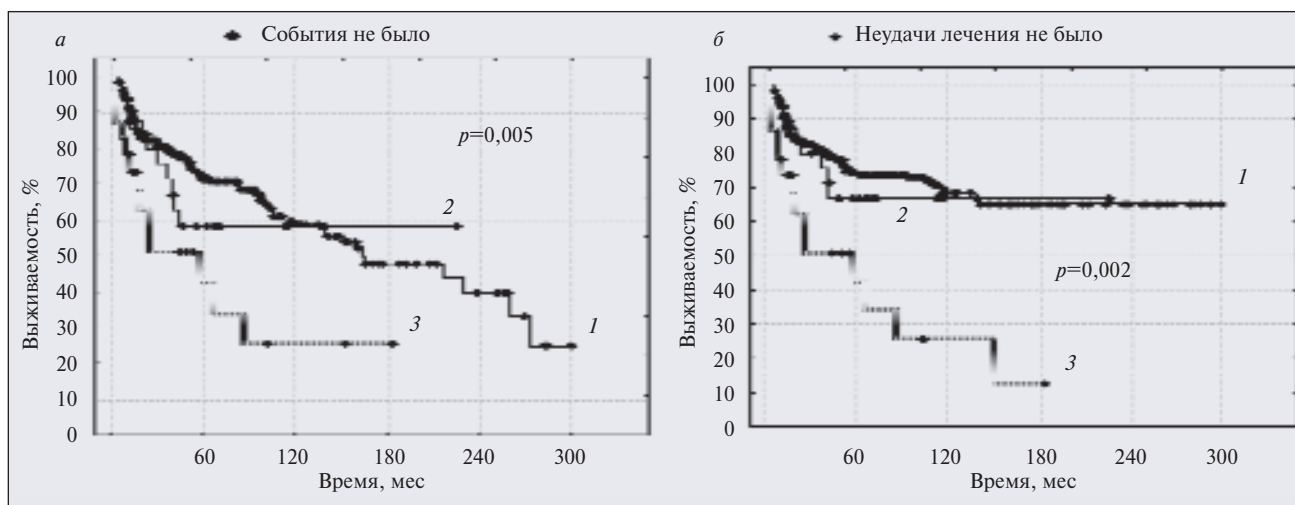


Рис. 6. Зависимость бессобытийной (а) и свободной от неудач лечения (б) выживаемости больных, достигших полной ремиссии, от сокращения числа циклов полихимиотерапии ($n=432$).
1 — уменьшения числа циклов не было, 2 — уменьшение на 1 цикл, 3 — уменьшение на 2 цикла и более

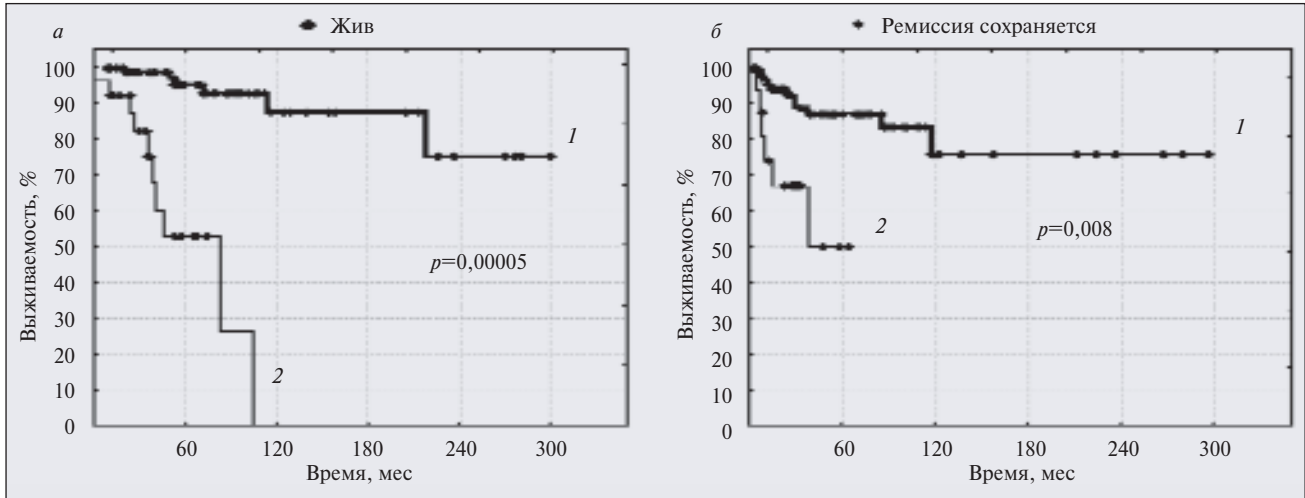


Рис. 7. Зависимость общей (а) и безрецидивной (б) выживаемости больных, достигших полной ремиссии после химиотерапии, от проведения запланированной лучевой терапии ($n=113$).
1 — лучевая терапия проведена, 2 — лучевая терапия не проводилась

Без существенных нарушений программы лечение было проведено у 433 (76,5%) больных, а существенные нарушения при проведении лечения констатированы у 133 (23,4%) больных. Нарушения режима снизили 10-летнюю выживаемость, свободную от неудач лечения, на 25%, а общую выживаемость — на 30% (рис. 8).

Подводя итоги, стоит отметить, что современные программы терапии ЛХ являются высокоэффективными лишь в том случае, когда строго соблюдаются объем терапии, режим ее проведения и курсовые дозы химиопрепаратов. Следует обратить особое внимание на тот факт, что те больные, у которых в результате нарушения режима лечения возникли рецидивы, получали в связи с этим стандартную терапию 2-й линии, однако, как видно на рис. 8, повторная терапия мало изменила их судьбу. Таким образом, если в результате необоснованного нарушения программы лечения сформировался резистентный клон, то дальнейшая терапия по стандартным программам 2-й линии малоуспешна.

ЛХ является высококурабельным заболеванием и признана потенциально излечимой у подавляющего большинства больных. Так как современные программы лечения этого заболевания используют комбинированную химиолучевую терапию во всех прогностических группах с облучением преимущественно зон исходного поражения, требования как к установлению диагноза и распространенности заболевания, так и к подтверждению полноты ремиссии очень высокие. Однако стандартное для современной России обследование органов грудной клетки у этих больных (прямая и боковая рентгенограммы) в ряде случаев не дает достаточной информации. Вместе с тем далеко не во всех клиниках существует понимание необходимости использовать дополнительные методы диагностики, позволяющие уточнить распространенность заболевания и подтвердить полноту ремиссии. Поэтому анализ информативности факультативных методов диагностики представляется целесообразным с целью определения группы больных, для которых дополнительное обследование является обязательным.

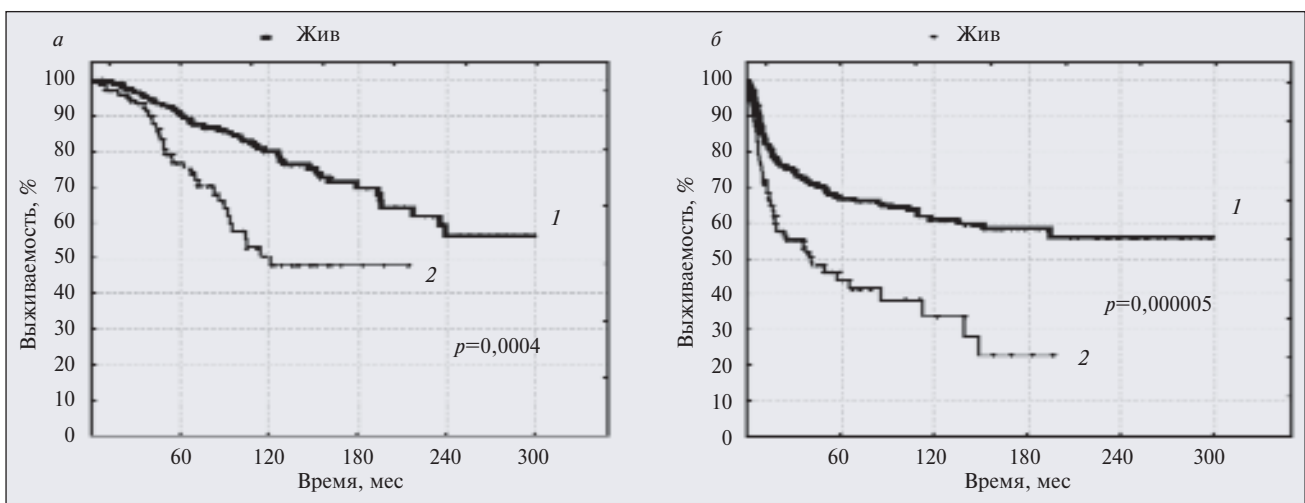


Рис. 8. Общая выживаемость (а) и выживаемость, свободная от неудач лечения (б), в зависимости от наличия существенных нарушений программы лечения ($n=566$).
1 — без значимого нарушения программы, 2 — со значимым нарушением программы

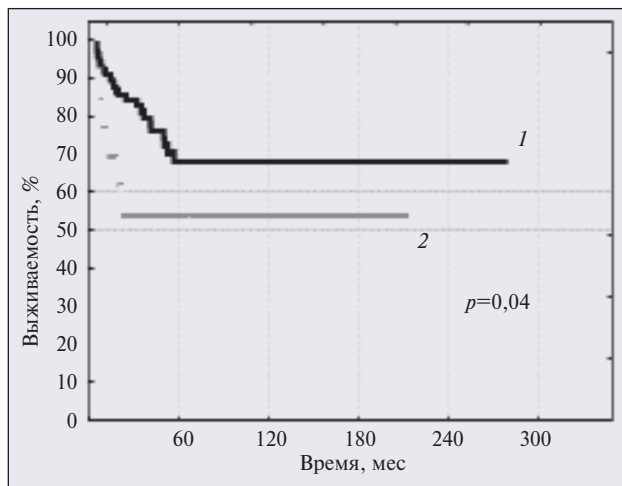


Рис. 9. Выживаемость, свободная от неудач лечения, у больных ЛХ с остаточными медиастинальными лимфатическими узлами и отрицательным (1) или положительным (2) результатом скинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом после лечения ($n=112$)

Наибольший риск диагностической ошибки как до начала лечения, так и после его окончания имелся у больных с «нормальной», по данным стандартного рентгенологического исследования, тенью средостения. Совпадение данных стандартного рентгенологического исследования и компьютерной томографии (КТ) у больных с нормальными размерами и конфигурацией срединной тени, по данным стандартного рентгенологического исследования, отмечено лишь у 30,4% больных, а у 69,6% больных КТ выявила увеличенные лимфатические узлы в средостении. Причем если исследование проводилось до начала лечения, то при нормальных размерах срединной тени на стандартных рентгенограммах поражение лимфатических узлов средостения, по данным КТ, выявлено у 53,6% пациентов. Если исследование проводилось после окончания терапии, КТ у 77,8% больных выявила остаточные лимфатические узлы, не определявшиеся при стандартной рентгенографии. Таким образом, до начала лечения КТ должна использоваться у всех больных с «нормальной», по данным стандартного рентгенологического исследования, тенью средостения. После окончания лечения это исследование должно быть обязательным для всех больных, у которых, по данным стандартного рентгенологического исследования органов грудной клетки, констатирована полная или неуверенная полная ремиссия.

Скитиграфия с ^{67}Ga -цитратом имеет большое значение на всех этапах диагностики и лечения, но особенно велика ее роль после окончания лечения, особенно у больных с массивным поражением средостения. У этих больных имеется выраженный фиброзный компонент, который длительное время остается и после окончания лечения, симулируя отсутствие полной ремиссии.

При использовании скитиграфии с ^{67}Ga -цитратом после окончания лечения чувствительность метода (т.е. возможность правильно определить наличие болезни, когда результат исследования положителен) составила 33%, но специфичность (возможность правильно определить отсутствие болезни, когда результаты исследования отрицательны) — 84,9%. Величина отрицательного предсказания (как часто тест оказывается правильным, если он отрицателен) достигла 95,7%, а положительного (как часто тест оказывается правильным, если он положителен) — лишь 11%. Общая точность метода (пропорция правильных результатов в группе в целом) составила 82,1%. Таким образом, скитиграфия с ^{67}Ga -цитратом является высокочувствительным методом для подтверждения полной ремиссии: отсутствие проявлений заболевания было подтверждено другими диагностическими методами у 95,7% больных. Целесообразность применения скитиграфии с ^{67}Ga -цитратом была подтверждена при оценке выживаемости, свободной от неудач лечения, которая оказалась статистически значимо выше ($p=0,04$) в группе больных с остаточными опухолевыми массами в средостении и отрицательными результатами скитиграфии с ^{67}Ga -цитратом после окончания лечения (рис. 9).

Таким образом, отсутствие накопления изотопа в остаточных лимфатических узлах подтверждает полную ремиссию, а положительные результаты скитиграфии требуют дальнейшего уточнения состояния лимфатических узлов.

Полученные результаты показывают, что программы терапии ЛХ последних поколений хорошо сбалансированы и изменения их как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения должны иметь под собой хорошую теоретическую и диагностическую базу, а также веское обоснование. Проведенный анализ продемонстрировал, что адекватная диагностика и терапия в полном объеме соответственно прогностической группе и со строгим соблюдением режима лечения позволяют повысить эффективность современной комбинированной терапии ЛХ без дополнительных затрат.

Л и т е р а т у р а

1. Hodgkin's disease. P.V. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl et al. (eds) Philadelphia; 1999.
2. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Vol. 2. 6th ed. V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers; 2001. Ch. 45.
3. Raemaekers J.M.M. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma. Haematology 2006;2(1):161—5.
4. Klimm B., Engert A. New approaches

- for patient with advanced-stages and relapsed disease. Haematology 2006;2(1):166—71.
5. Diehl V., Klimm B., Re D. Hodgkin's lymphoma: a curable disease: what comes next? Eur J Haematol 2005;75 (Suppl 66):6—13.
6. Diehl V., Sieber M., Ruffer U. et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. Ann Oncol 1997;8:143—8.
7. Horning S., Rosenberg S., Hoppe

- R. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease. Ann Oncol 1996;7:105—8.
8. 25 Years German Hodgkin Study Group. V. Diehl, A. Josting (eds). MuniH, Medizin & Wissen; 2004.
9. Coldman A. J., Goldie J.H. Impact of dose-intensive chemotherapy on the development of permanent drug resistance. Semin Oncol 1987;14(Suppl 4):29—3.

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.В. Птушкин

Федеральный научный клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

Ключевые слова: опухоль, анемия, эритропоэтин, выживаемость, тромбозы

Анемия характерна для онкологических больных, и ее выраженность зависит от характера и распространенности опухолевого процесса, проводимой терапии, возраста пациента и других факторов. По данным, полученным в результате полугодового наблюдения 15 000 больных с различными новообразованиями в Европе в 2001 г., анемия (уровень гемоглобина ниже 120 г/л) осложняла течение заболевания у 39% пациентов [1]. Это осложнение встречалось как у больных с гемобластомами (53%), так и у пациентов с солидными неоплазиями (36%). При этом анемия возникала у 63% пациентов, получавших химиотерапию (75% после режимов, содержащих препараты платины, и 54% после прочих). Лишь 40% больных с анемией, выявленной исходно или на протяжении химио/радиотерапии, получали лечение, направленное на повышение уровня гемоглобина. В то же время последствия анемии могут быть более разрушительными, чем это принято считать.

Анемия значительно ухудшает качество жизни больных. Во многих исследованиях было показано, что слабость, плохая переносимость физической и умственной нагрузки значительно возрастают при уменьшении содержания гемоглобина крови ниже 120 г/л [2–4]. Тканевая гипоксия, возникающая у больных с анемизацией, может снижать эффективность цитостатического эффекта многих алкилирующих препаратов, противоопухолевых антибиотиков [5] и облучения [6]. Кроме того, гипоксия способна изменять биологию опухоли. Клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания, включает механизмы приспособления. В частности, это продукция фактора, индуцирующего гипоксию-альфа (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α), являющегося в комплексе с бета-субъединицей рецептора ядерного транслокатора (ARNT) фактором транскрипции ряда генов, в частности, гена сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [7]. Данный цитокин является основным промотором неоангиогенеза и способствует росту опухоли и ее метастазированию [8]. В условиях нормального содержания кислорода в тканях белки HIF быстро разрушаются и активации ангиогенеза не происходит [9]. Глубокая гипоксия также приводит к увеличению частоты изменений хромосом — спонтанных мутаций [10]. Одним из следствий такого гипермутабельного состояния клетки являются поломки гена *Trp53*, индуцирующего апоптоз клеток с измененным геномом [10]. Нарушения работы этого гена могут значительно уменьшить чувствительность опухоли к цитостатикам и сделать ее более агрессивной.

В настоящее время до конца не ясно, какое клиническое значение имеют вышеперечисленные наход-

ки, однако многочисленные данные свидетельствуют о том, что анемия является независимым отрицательным фактором прогноза для пациентов как с солидными неоплазиями, так и с гемобластомами. Анализ 60 клинических исследований показал, что наличие анемии значимо сокращает продолжительность жизни онкологических больных при сопоставимых прочих неблагоприятных факторах риска. В то же время снижение содержания гемоглобина сопровождается неравнозначным ухудшением прогноза для различных опухолей. Так, при наличии анемии медиана ежегодного увеличения смертности составляет 19% для больных раком легкого, 65% для больных лимфомами и 75% для больных карциномами головы и шеи [11].

Патогенез анемии, обусловленной опухолью

Патогенез анемии при опухолевых заболеваниях многообразен. В качестве основных ее причин могут выступать кровотечение, дефицит витаминов и железа, аутоиммунный гемолиз, метастазирование в костный мозг, токсичность цитостатиков и др. В то же время у 50–70% больных анемия развивается без видимых причин. Такая «неспровоцированная» анемия может определяться гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкины — ИЛ-1 и 6, фактор некроза опухоли — ФНО и интерферон- γ) при опухолевых заболеваниях [12]. Повышение концентрации этих соединений обычно наблюдается при состояниях, сопровождающихся хроническим воспалением, например, при ревматоидном артрите, и также часто сочетается с анемией. Анемия, возникающая при этом, носит название анемии опухолевого или хронического заболевания.

Механизм развития анемии опухолевого заболевания определяется многофакторным воздействием провоспалительных цитокинов на продукцию эритроцитов и обмен железа. Некоторые из них тормозят синтез эритропоэтина почками и уменьшают доступность железа, накопленного ретикулоэндотелиальной системой. В частности, ФНО способен тормозить утилизацию железа и разрушать мембрану эритроцитов, укорачивая срок их жизни. В ряде исследований было показано, что средняя продолжительность жизни эритроцитов у пациентов с опухолевыми заболеваниями снижается в 1,5–2 раза. Введение антител к ФНО приводит в эксперименте к восстановлению нормальной продолжительности жизни эритроцитов [13]. ФНО способен также взаимодействовать с рецепторами эритроидных предшественников костного мозга, способствуя их апоптозу и уменьшая продукцию эритроцитов костным мозгом [14].

В последние годы много внимания уделяют эффекту ИЛ-6, в частности, вызываемому им повышению продукции гепцидина в печени. Гепцидин — полипептид, содержащий 25 аминокислотных остатков, является очень важным компонентом регуляции обмена железа. Он способен значительно снижать абсорбцию железа энтероцитами тонкой кишки, а также тормозить выход накопленного железа из макрофагов [15]. Гепцидин связывается с мембранным белком ферропортином, основным экспортером железа из клетки, и вызывает его интернализацию и деградацию в цитоплазме [16]. Назначение гепцидина в эксперименте уже через 1 ч вызывает снижение содержания железа в плазме вследствие блокады его выхода из макрофагов при сохранении его утилизации эритроидными предшественниками костного мозга [17]. Последний эффект может вызвать функциональный дефицит железа, когда несмотря на его высокое содержание в макрофагах ретикуло-эндотелиальной системы отмечается недостаток данного элемента в плазме и в костном мозге.

В ряде исследований было показано, что уровень циркулирующего эндогенного эритропоэтина у пациентов с опухолевыми заболеваниями значительно ниже, чем у пациентов с аналогичной степенью анемизации вследствие недостатка железа. Это является серьезным основанием полагать, что нарушенный ответ эритропоэтина — это еще один важный фактор развития и поддержания анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями [18]. Все перечисленные нарушения могут приводить к так называемому неэффективному эритропоэзу, когда существующие регуляторные механизмы неспособны поддерживать нормальный уровень эритроцитов в крови.

Лечение анемии у больных с опухолями

Наиболее распространенным методом коррекции анемии до последнего времени являлись трансфузии донорской эритроцитной массы. Этот метод относительно недорог и позволяет достаточно быстро восстановить нормальные показатели гемоглобина. К отрицательным сторонам метода относят риск трансфузиологических реакций (групповая несовместимость, анафилаксия, цитратные реакции), возможность передачи инфекции (вирусы гепатита, иммунодефицита человека и др.), а также гемосидероз внутренних органов. В некоторых исследованиях было показано, что переливание эритроцитов донора оказывает иммунодепрессивное действие. Существенным недостатком коррекции гемоглобина путем переливания донорских эритроцитов является кратковременность эффекта. Без повторных, иногда множественных гемотрансфузий анемия быстро прогрессирует. Выявление новых возбудителей инфекции, потенциально опасных для реципиентов донорской крови (возбудитель болезни Крейтцфельда — Якоба, вирус лихорадки Западного Нила, гепатотропные вирусы — TT, SEN, GBV-C-HGV и др.) ставит новые вопросы тестирования крови и отвода доноров, что может увеличить стоимость гемотрансфузий [19]. По некоторым данным, количество доноров в России, составлявшее 5,6 млн в 1985 г., сократилось до 2,2 млн к 2002 г. Снижение числа доноров — не только российская проблема. ВОЗ отмечает ежегодное сокращение их числа на 10—15% во многих странах, в связи с чем рекомендует максимально регламентированно использо-

вать препараты крови и применять методы коррекции анемии, альтернативные гемотрансфузиям. Одним из таких методов является применение рекомбинантного эритропоэтина. Взаимодействие данного цитокина со специфическими рецепторами стимулирует выживание (антиапоптотическое действие), пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток эритроидного ростка кроветворения. В конечном итоге эритропоэтин вызывает стабильное и длительное увеличение продукции эритроцитов костным мозгом [20].

Систематический анализ результатов контролируемых исследований свидетельствует о том, что применение эритропоэтинов у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию, а также при анемии опухолевого заболевания и при использовании перед оперативным вмешательством с потенциально высокой кровопотерей вызывает повышение уровня гемоглобина в 60—70% случаев (уровень доказательности I). При этом применение эритропоэтинов сопровождается значимым улучшением качества жизни онкологических больных и сокращением потребности в заместительных гемотрансфузиях. Европейское общество изучения и лечения рака (EORTC) в своих рекомендациях 2004 г. и их пересмотре 2006 г. [21] отмечает, что пациенты, получающие химиотерапию и/или радиотерапию, должны получать эритропоэтины в случае снижения уровня гемоглобина до 90—110 г/л в зависимости от наличия симптомов анемии (слабость, сердцебиение и снижение переносимости физической нагрузки). При интенсификации химиотерапии или наличии других факторов риска развития анемии (поражение костного мозга, множественная предшествующая химио/радиотерапия) целесообразно назначение эритропоэтинов раньше, при асимптоматической легкой (>119 г/л) анемии. В то же время применение эритропоэтинов в онкологии рождает ряд вопросов.

Влияние эритропоэтина на течение опухоли в эксперименте

Эритропоэтин способен вызывать мобилизацию эндотелиальных предшественников, что теоретически может способствовать неоангиогенезу [22]. Описано наличие рецепторов к эритропоэтину на многих опухолях (глиобластома, меланома, рак пищевода, желудка, толстой кишки, легкого, молочной железы, яичников, гемобластозы) [23] и на эндотелиальных клетках [24]. Известно, что стимуляция этих рецепторов в эксперименте может вызывать антиапоптотическое действие и рост опухоли [25]. С другой стороны, плотность эритропоэтиновых рецепторов на указанных клетках часто крайне незначительна, и возможны ложноположительные данные в связи с низкой чувствительностью методов, основанных на использовании антител [26]. Кроме того, неясна функциональная активность имеющихся рецепторов [27]. Противоречивы данные о влиянии эритропоэтина на пролиферацию опухолевых клеток и эффект цитостатиков и облучения. В некоторых исследованиях показано, что эритропоэтин повышает резистентность миелобластов и клеток солидных опухолей к цитостатикам [28]. В других, напротив, применение эритропоэтина на модели ксенографта рака легкого и рака яичников у мышей вызывало усиление цитостатического эффекта [29, 30]. Концентрация эритропоэтина, используемая в большинстве моделей, в десятки и сотни раз превыша-

ет максимально достижимую в клинике, что рождает вопросы об интерпретации этих результатов [23]. Суммарный анализ данных преclinical исследований не дает возможности однозначно интерпретировать влияние эритропоэтина на течение опухоли.

Влияние эритропоэтина на показатели выживаемости онкологических больных

Клинические данные оказались также противоречивыми. Одним из первых исследований, анализировавших влияние эритропоэтина на показатели выживаемости, была работа T.J. Littlewood и соавт., опубликованная в 2001 г. В ней проанализированы клинические данные 375 больных с анемией (уровень гемоглобина менее 105 г/л или менее 120 г/л при условии снижения в предыдущий месяц более чем на 15 г/л), получавших режимы химиотерапии, не содержащие препаратов платины, по поводу солидных опухолей и гематологических новообразований немиелоидной природы [31]. Больным назначался эритропоэтин в дозе 150 МЕ/кг 3 раза в неделю в течение полугода (251 больной) или плацебо (124 больных). Результаты показали, что у пациентов, получавших эритропоэтин, потребность в заместительных гемотрансфузиях была значительно снижена в сравнении с теми больными, которые получали плацебо ($p=0,0057$), кроме того, у больных в группе эритропоэтина значимо повышалось содержание гемоглобина крови ($p<0,001$) и улучшались показатели качества жизни ($p<0,05$). Медиана продолжительности жизни составила 17 мес для больных, получавших эритропоэтин, в сравнении с 11 мес в группе плацебо. Актуальная общая выживаемость по Каплану — Майеру на 12 мес имела тенденцию к более высоким показателям в группе получавших эритропоэтин ($p=0,13$, log-rank-тест). Это касалось как больных с гемобластомами, так и больных с солидными новообразованиями. Исследователи пришли к выводу, что несмотря на отсутствие первоначальной задачи выявить влияние применения препарата на выживаемость и соответственно включение в исследование недостаточного количества пациентов результаты показали положительное влияние эритропоэтина на общую выживаемость.

Это исследование породило определенный энтузиазм среди специалистов, и были начаты работы, схема которых включала назначение эритропоэтина не столько с целью контроля анемии, сколько с целью повышения чувствительности опухоли к химио/радиотерапии и улучшения результатов лечения. В первой из них у больных с метастатическим раком молочной железы с анемией или без (допускался уровень гемоглобина 130 г/л и ниже) проводилась химиотерапия на фоне применения эритропоэтина или плацебо в течение года. Исследование было остановлено досрочно, так как частота прогрессирования (6 против 3%) и тромбоэмболических осложнений (1 против 0,2%) была выше в группе получающих эритропоэтин. Это нашло отражение в снижении общей выживаемости [32]. Последующий анализ этого исследования выявил дисбаланс в возрасте, тяжести состояния, количестве метастатических поражений и риске тромбозов (исследование не было стратифицировано по факторам риска) в сторону большего числа факторов неблагоприятного прогноза у получавших эритропоэтин. Гормональный рецепторный статус не определялся. Кроме того, основное различие

в летальности наблюдалось в первые 4 мес применения эритропоэтина, что едва ли связано с препаратом.

В другой работе эритропоэтин или плацебо назначали больным с опухолями головы и шеи на фоне облучения после или без оперативного вмешательства. Как и в предыдущем исследовании, критерии включения позволяли задействовать пациентов без анемии или с легкой анемией (уровень гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин). Эритропоэтин назначали за 2 нед до облучения и продолжали лечение в течение 7—9 нед лучевой терапии [33]. Доза препарата составила 300 МЕ/кг 3 раза в неделю, что в 2 раза превышает стандартную. Результаты этого исследования разочаровывали. И частота местного прогрессирования ($p=0,007$), и общая выживаемость ($p=0,02$) были ниже в группе получавших эритропоэтин. К сожалению, и это исследование не дало возможности четко определить влияние эритропоэтина на течение опухоли, так как частота неоперабельных случаев (45 против 30%), доля пациентов с IV стадией (85 против 70%), рецидивами до начала лечения (15 против 7%), курящих (55 против 40%) и со статусом $\geq N2$ (63 против 51%) были выше в группе эритропоэтина. Это сделало анализ всех включенных больных (ITT) малоинформативным из-за большой частоты нарушений протокола в группе пациентов с более распространенным заболеванием. Анализ показателей выживаемости и местного контроля опухоли у пациентов, получивших лечение в соответствии с протоколом (соблюдение параметров радиотерапии и прием как минимум 80% исследуемого препарата), не показал никаких различий между группами эритропоэтина и плацебо ($p=0,11$).

Следует отметить, что обе эти работы были исследовательскими, и в них эритропоэтин применялся за пределами рекомендуемых показаний в отношении начального уровня гемоглобина и уровня, рекомендуемого для поддержки. У значительной части пациентов в группе плацебо сохранялся нормальный уровень гемоглобина на фоне лечения, что свидетельствует о перелеченности большинства больных в основной группе. Несмотря на методические вопросы, эти исследования привлекли большое внимание, и было проведено 2 метаанализа результатов контролируемых исследований с целью определения влияния эритропоэтинов на показатели выживаемости онкологических больных. Анализ результатов 57 контролируемых исследований всех эритропоэтинов (альфа, бета и дарбепоэтина), включивших 9353 больных, показал, что их применение сопровождается значимым снижением потребности в заместительных гемотрансфузиях (относительный риск 0,64; 95% доверительный интервал 0,6—0,68), приводит к увеличению уровня гемоглобина (3,43; 3,07—3,84) [34]. Дополнительный анализ 42 исследований (8167 больных с гемобластомами и солидными опухолями) не выявил значимого влияния применения эритропоэтинов на общую выживаемость (1,08; 0,99—1,18). Второй метаанализ, учитывающий данные 9 контролируемых исследований с использованием только эритропоэтина бета, включил данные о 1413 больных (у 56% из них были гемобластозы и у 44% — солидные опухоли). Анализ показал, что применение эритропоэтина бета сопровождается замедлением прогрессирования опухоли в сравнении с плацебо или стандартной тера-

пией (0,78; 0,62—0,99; $p=0,042$, log-rank-тест) [35]. Общая выживаемость в группе эритропоэтина бета принципиально не отличалась от показателей контрольной группы, составив 0,31 против 0,32 события в год (0,97% 0,67—1,36; $p=0,87$, log-rank-тест). Этот метаанализ подтвердил данные о безопасности эритропоэтина. Отдельный анализ подгруппы пациентов с солидными опухолями изменений в общие выводы не внес [36].

В то же время эти метаанализы включали результаты исследований, в которых не ставилась задача контроля общей выживаемости, что в какой-то мере обесценивает их выводы. Прояснить ситуацию могло только проспективное контролируемое исследование, которое бы уло недостатки предыдущих и в первую очередь фиксировало бы долговременную общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, во вторую — побочные эффекты эритропоэтина, способные повлиять на прогноз (тромботические осложнения). Такое исследование было недавно закончено, первые результаты представлены в декабре 2006 г. [37]. В это исследование были включены 463 пациентки с метастатическим раком молочной железы и уровнем гемоглобина, не превышающим 130 г/л, которым предстояла химиотерапия. Это показывает, что оно было построено сходным образом с преждевременно остановленным обсуждаемым выше исследованием. Эритропоэтин бета назначали 1 раз в неделю в дозе 30 000 МЕ, т.е. в той же суммарной дозе на протяжении полугода. Больные контрольной группы получали плацебо. Группы оказались сопоставимы по возрасту, тяжести состояния, рецепторному статусу, длительности предшествующего лечения и исходному уровню гемоглобина, составившему 115 г/л для группы эритропоэтина и 112 г/л для группы плацебо. При медиане наблюдения 1,5 года в живых в обеих группах оставалось по 27% пациентов. При сравнении кривых общей выживаемости (относительный риск 1,07; $p=0,522$) и выживаемости без прогрессирования (1,07; $p=0,448$) различий между группами выявлено не было. Отмечено значимое преимущество в выживаемости без заместительных гемотрансфузий в группе эритропоэтина (0,59; $p=0,0097$). Частота тромботических осложнений была выше в группе получавших эритропоэтин бета (13 против 6%) в основном за счет поверхностных тромбозов. Частота тяжелых тромбозов составила 4 и 3% соответственно (различие статистически незначимо), по 4 пациента в каждой группе умерли от этих осложнений. Авторы делают вывод, что применение эритропоэтина бета в дозе 30 000 МЕ 1 раз в неделю хорошо переносится и не влияет на общую выживаемость больных с метастатическим раком молочной железы, получающих химиотерапию.

Тромботические осложнения

У пациентов с опухолями повышен риск тромбозов. Результаты ретроспективных и проспективных исследований у больных гинекологическими новообразованиями, раком молочной железы и другими опухолями свидетельствуют о том, что этот риск может увеличиваться при применении эритропоэтинов [32, 38, 39]. В качестве объяснения этому предлагаются ухудшение реологических свойств крови вследствие роста объема ее клеточной составляющей, активация тром-

боцитов молодыми эритроцитами [40, 41] и взаимодействие эритропоэтина с эндотелием с последующей экспрессией молекул адгезии, способствующих прилипанию тромбоцитов и формированию тромбов [42]. Возможно, существуют и другие механизмы или их сочетания, способствующие повышению тромботической готовности при применении эритропоэтинов. В какой-то мере ответ на вопрос, насколько велик риск тромботических осложнений и как он влияет на выживаемость онкологических больных, можно получить на основании результатов метаанализов. Наиболее крупный из них включил 35 исследований (6769 больных) с применением различных эритропоэтинов (альфа, бета, дарбепоедин), в которых были представлены данные по тромботическим осложнениям [34]. Относительный риск тромботических осложнений был достоверно выше в группе эритропоэтинов — в 1,58 раза (95% доверительный интервал 0,94—2,66). Метаанализ данных 9 исследований по эритропоэтину бета (1413 больных) показал, что хотя частота тромбозов при применении эритропоэтина была повышена (7 против 5% в группе плацебо), летальность от тромбозов в группах была идентичной (1,1%). Анализ в подгруппах гемобластозов и солидных опухолей не выявил различий в сравнении с общей группой [35, 36]. Таким образом, применение эритропоэтинов может повышать тромботическую готовность у больных с неоплазиями, и требуются дополнительные исследования для точной расшифровки механизмов этого эффекта, а также выявления предрасполагающих факторов (возраст, тромбозы в анамнезе) и выработки мер профилактики (антиагреганты, гепарины).

Доза и кратность применения эритропоэтинов

Как уже было сказано, и Европейское, и Американское общества клинических онкологов (EORTC, ASCO) [21] рекомендуют пациентам с опухолями и анемией применять эритропоэтин, особенно если анемия, даже легкая, предшествует началу химиотерапии. В большинстве рекомендаций используется доза эритропоэтина 150 МЕ/кг 3 раза в неделю. Эта доза часто округляется до 10 000 МЕ 3 раза в неделю. Учитывая неудобство трехкратного введения препарата, предпринимались попытки его назначения 1 раз в неделю, что более приемлемо для пациентов. В нескольких работах, сравнивающих эффективность трехкратного и однократного введения эритропоэтина, показано, что для эритропоэтина альфа доза 40 000 МЕ 1 раз в неделю равна по эффективности дозе 10 000 3 раза в неделю, хотя при однократном введении она и на 25% выше [21]. Для эритропоэтина бета эффект дозы 30 000 МЕ 1 раз в неделю полностью соответствовал эффекту дозы 10 000 3 раза в неделю, по крайней мере для больных с лимфопролиферативными заболеваниями и относительным дефицитом эндогенного эритропоэтина [43].

В конце 2006 г. Европейский комитет по контролю за лекарственными препаратами (CHMP) принял положительное решение о применении эритропоэтина бета при солидных опухолях в дозе 30 000 1 раз в неделю. Дарбепоедин альфа благодаря особенностям молекулы имеет значительно больший период полувыведения, и его можно вводить 1 раз в неделю в дозе 2,25 мкг/кг или даже 1 раз в 3 нед в дозе 500 мкг [44].

Назначение препаратов железа на фоне терапии эритропоэтинами

После дозы и кратности введения эритропоэтинов важным и до конца не решенным вопросом остается вопрос о необходимости назначения препаратов железа на фоне терапии стимуляторами эритропоэза. В обычных условиях повышение эритропоэтической активности костного мозга сопровождается повышенной потребностью в железе, и можно предположить, что его ограниченные запасы могут быстро истощаться, что теоретически снижает эффективность лечения анемии. В то же время назначение железа внутрь принципиально не изменяло ситуацию. От 30 до 40% пациентов не отвечают на терапию стимуляторами эритропоэза, и добавление железа не увеличивает эффективность лечения [45]. После открытия гепцидина и расшифровки механизма его действия стало ясно, что, с одной стороны, дефицит железа может быть функциональным и возникать еще до или на самой ранней стадии терапии эритропоэтином, а с другой, при высоком содержании гепцидина значительно тормозится всасывание железа энтероцитами тонкой кишки, что препятствует поддержанию нормального его уровня при пероральном назначении. Теоретически эту проблему легко решить путем парентерального введения препаратов железа. В 2004 г. M. Auerbach и соавт. [46] опубликовали результаты исследования, направленного на проверку этой гипотезы. 157 пациентов с различными опухолями и анемией на фоне функционального дефицита железа (уровень гемоглобина ниже 105 г/л, насыщение трансферрина менее 20%) получали эритропоэтин с пероральными и внутривенными препаратами железа или плацебо. Во всех трех группах уровень гемоглобина значимо увеличился, но это увеличение было неравнозначным. Полный гематологический ответ (увеличение уровня гемоглобина до 120 г/л или на 20 г/л в сравнении с исходным без потребности в заместительных гемотрансфузиях) был достигнут у 68% больных в группе получавших железо внутривенно в сравнении с 36% в группе перорального приема препаратов железа и 25% в группе плацебо ($p < 0,01$). Качество жизни по показателям энергичности и активности по сравнению с исходным значимо возросло только в группе получавших препараты железа внутривенно. Сходное по схеме исследование

D.H. Henry и соавт. [47] дало практически аналогичные результаты — эффективность 65% для внутривенного назначения железа, 35% для перорального и 29% для группы получавших только эритропоэтин.

Заключение

Анемия у больных с опухолевыми заболеваниями встречается достаточно часто уже к моменту постановки диагноза, и частота этого осложнения еще больше возрастает в процессе химио/радиотерапии.

Анемия и обусловленная ею тканевая гипоксия способны повысить злокачественность опухолевых клеток, снижая их чувствительность к цитостатикам и лучевой терапии, активируя механизмы неоангиогенеза и повышая частоту генетических мутаций.

Снижение содержания гемоглобина крови негативно влияет на качество жизни пациентов, в то время как коррекция анемии значительно улучшает его.

Анемия является независимым отрицательным фактором прогноза и для гематологических, и для солидных новообразований.

Применение эритропоэтина у пациентов с опухолевыми заболеваниями сопровождается увеличением уровня гемоглобина, сокращением потребности в заместительных гемотрансфузиях и повышением качества жизни.

Эритропоэтин способен снижать чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам в эксперименте и мобилизовать клетки-предшественники эндотелия, однако клиническая значимость этих эффектов неясна.

Применение эритропоэтина в соответствии с принятыми показаниями у больных с неоплазиями не оказывает отрицательного влияния на выживаемость.

Применение эритропоэтина может сопровождаться некоторым повышением тромботической готовности у больных с опухолевыми заболеваниями, и требуются дополнительные исследования для расшифровки механизма этого влияния и разработки методов профилактики.

Недостаточная эффективность эритропоэтинов у пациентов с онкологическими заболеваниями может быть обусловлена функциональным дефицитом железа, и назначение в этой ситуации препаратов железа парентерально значительно усиливает эффект назначения эритропоэтинов.

Л и т е р а т у р а

1. Ludwig H., van Bells S., Barret-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293—306.
2. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34(3 Suppl 2): 13—9.
3. Lefebvre P., Vecerman F., Sarokham B. et al. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin. *Cur Med Res Opin* 2006;22:1929—37.
4. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1218—34.
5. Teicher B.A., Abrams M.J., Rosbe K.W. et al. Cytotoxicity, radiosensitization, antitumor activity, and interaction with hyperthermia of a Co(III) mustard complex. *Cancer Res* 1990;50:6971—5.
6. Brizel D.M., Sibley G.S., Prosnitz L.R. et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:285—9.
7. Bunn H.F., Poyton R.O. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol Rev* 1996;76(3):839—85.
8. Larcher F., Murillas R., Bolontrade M. et al. VEGF/VPF overexpression in skin of transgenic mice induces angiogenesis, vascular hyperpermeability and accelerated tumor development. *Oncogene* 1998;17:303—11.
9. Huang L.E., Gu J., Schau M., Bunn H.F. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7987—92.

10. Graeber T.G., Osmanian C., Jacks T. et al. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumors. *Nature* 1996;379(6560): 88—91.
11. Caro J.J., Salas M., Ward A. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214—21.
12. Johnson J.Y., Waddelow T.A., Caro J. et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood* 1989;74:130—8.
13. DeRienzo D.P., Saleem A. Anemia of chronic disease: a review of pathogenesis. *Tex Med* 1990;86:80—3.
14. Moldawer L.L., Marano M.A., Wei H. et al. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989;3:1637—43.
15. Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D. et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002;100:3776—81.
16. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090—3.
17. Detivaud L., Nemeth E., Boudjema K. et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood* 2005;106:746—8.
18. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S. et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689—92.
19. Blajchman M.A., Vamvakas E.C. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med* 2006;355(13):1303—5.
20. Goodnough L.T., Monk T.G., Andriole G.L. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1997;336:933—8.
21. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258—70.
22. van der Meer P., Lipicic E., Henning R.H. et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:125—33.
23. Acs G., Acs P., Beckwith S.M. et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001;61:3561—5.
24. Anagnostou A., Liu Z., Steiner M. et al. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3974—8.
25. Westenfelder C., Baranowski R.L. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. *Kidney Int* 2000;58:647—57.
26. Sinclair A., Busse L., Arnold G. et al. Epo receptor transcription is not elevated nor predictive of surface expression in human tumor cells. *Proc Assoc Cancer Res* 2005;46: abstr 5457.
27. Busse L., Sinclair A., Rogers N. et al. Is Epo receptor over expressed in human tumor cells. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2005;46: abstr 4562.
28. Gewirtz D.A., Walker T.D., Di X. et al. Influence of erythropoietin on sensitivity to chemotherapeutic drugs in breast and leukemic tumor cells; implications for erythropoietin use in cancer patients. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2005; 46: abstr 41157.
29. Thawes O., Kelleher D.K., Vaupel P. Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in cyclophosphamide cytotoxicity in rat tumors. *Cancer Res* 2001;61:1358—61.
30. Carvalho G., Leflaucheur C., Cherbonier C. et al. Chemosensitization by erythropoietin through inhibition of the NF- κ B rescue pathway. *Oncogene* 2005;24:737—45.
31. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19: 2865—74.
32. Leyland-Jones B.; Best Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4(8):459—60.
33. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255—60.
34. Bolhuis J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:708—14.
35. Aapro M., Coiffier B., Dunst J. et al. Effect of treatment with epoetin beta on short-term tumour progression and survival in anaemic patients with cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2006;95:1467—73.
36. Boogaerts M., Oberhoff C., Ten Bokkel-Huinink W. et al. Epoetin beta (NeoRecormon) therapy in patients with solid tumours receiving platinum and non-platinum chemotherapy: a meta-analysis. *Anticancer Res* 2006 26: 479—84.
37. Aapro M., Barnadas A., Leonard R.C. et al. Effects of epoetin beta treatment in patients with metastatic breast cancer receiving chemotherapy. Results of BRAVE trial. 29th San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstr 6079.
38. Wun T., Law L., Harvey D. et al. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer* 2003;98:1514—20.
39. Galli M., Elice F., Crippa C. et al. Recombinant human erythropoietin and the risk of thrombosis in patients receiving thalidomide for multiple myeloma. *Haematologica* 2004;89(9): 1141—2.
40. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339(9): 584—90.
41. Valles J., Santos M.T., Aznar J. et al. Platelet-erythrocyte interactions enhance α (IIb) β (3) integrin receptor activation and P-selectin expression during platelet recruitment: down-regulation by aspirin ex vivo. *Blood* 2002;99:3978—84.
42. Stohlawetz P.J., Drzilo L., Hergovitch N. et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood* 2000;95:2983—9.
43. Cazzola M., Beguin E., Kloczko J. et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003;122: 386—93.
44. Canon J.L., Vansteenkiste J., Bodoky G. et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:273—84.
45. Pawlicki M., Jassem J., Bosze P. et al. A multicenter study of recombinant human erythropoietin (epoetin alpha) in the management of anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Anticancer Drugs* 1997;8: 949—57.
46. Auerbach M., Ballard H., Trout J.R. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22: 1301—7.
47. Henry D.H., Dahl N.V., Auerbach M. et al. Intravenous ferric gluconate (FG) for increasing response to epoetin (EPO) in patients with anemia of cancer chemotherapy - results of a multicenter, randomized trial. *Blood* 2004;104: abstr 3696.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ПРИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Р.А. Подгурская, В.В. Пшибиева

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава;
городская больница №15, Санкт-Петербург

В статье изложены общие сведения и собственный опыт лечения анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином (г-НуЕРО) у больных гематологическими заболеваниями. Приводятся сведения об опыте использования Эпрекса (фирмы «Янссен-Силаг») в России. В наше одноцентровое исследование было включено 28 больных с анемией (хронический лимфолейкоз — 8, лимфомы — 2, хронический идиопатический миелофиброз — 11, миелодиспластический синдром — 5, апластическая анемия — 2), получавших Эпрекс. У большинства больных отмечены стабильная тенденция к повышению уровня гемоглобина и числа эритроцитов, улучшение самочувствия и снижение потребности в заместительной трансфузии эритроцитов. Переносимость эритропоэтина была хорошей. Наблюдение за этими пациентами будет продолжено для оценки долгосрочного эффекта Эпрекса.

Ключевые слова: анемия, онкогематологические заболевания, эритропоэтин, Эпрекс

ERYTHROPOIETIN FOR THE TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC DISORDERS

R.A. Podgurskaya, V.V. Pshibieva

St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Medical Education, City Hospital №15, St. Petersburg

This article introduces common data and our experience concerning the treatment with recombinant human erythropoietin anemia (r-HuEPO) in anemic patients with different disorders. We cited as an example some results of Eprex (Janssen-Cilag) therapy for patients with hematologic disorders in Russia. 28 anemic patients treated with Eprex were included in a single center study (CLL 8, lymphomas 2, CIMF 11, MDS 5, AA 2). The majority of patient demonstrated stable increase in hemoglobin levels and erythrocyte counts, improvement of performance status and decrease in transfusion requirements. Erythropoietin was well tolerated. Further studies in order to value long-term effect of Eprex are in progress.

Key words: anemia, hematologic malignancies, erythropoietin, EPO, Eprex

Анемия часто развивается при злокачественных процессах и противоопухолевом лечении и проявляется целым рядом симптомов, обусловленных развитием гипоксии в органах и тканях с последующим нарушением их функций. Продолжающееся на протяжении всей жизни человека обновление клеток эритрона контролируется механизмами регуляции, которые поддерживают динамически устойчивое равновесие. Центральное место в регуляции эритропоэза занимает эритропоэтин (ЭПО), играющий ключевую роль в приспособлении продукции эритроцитов к метаболическим потребностям в кислороде.

В 1906 г. французские ученые Р. Carnot и С. Déflandre [1] впервые предположили наличие гуморального фактора, стимулирующего эритропоэз. В 1950 г. К. Reissmann [2] доказал гуморальный механизм регуляции эритропоэза у животных, но главный фактор роста для эритроидных клеток — человеческий эритропоэтин — был получен в чистом виде лишь в 1977 г. [3].

С 1987 г. рекомбинантный человеческий эритропоэтин (г-НуЕРО), начал успешно применяться в клинической практике, а одним из первых патологических состояний, при котором он зарекомендовал себя в качестве эффективного и безопасного препарата, стала нефрогенная анемия. Следует отметить, что г-НуЕРО идентичен природному ЭПО человека и иммунологически, и по биологической активности [4].

Позже препараты г-НуЕРО стали применять у больных злокачественными новообразованиями (солидные опухоли и лимфопролиферативные болезни), ревматоидным артритом и при анемиях хронических заболеваний. г-НуЕРО может быть альтернативой частым гемотрансфу-

зиям [5, 6]. Коррекция анемического синдрома после аутологичной или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с помощью г-НуЕРО значительно снижает потребность больных в трансфузиях донорских эритроцитов [7].

Применение гемотрансфузий сопряжено с целым рядом осложнений, наличие которых необходимо принимать во внимание: риск трансфузионных реакций, высокий риск инфицирования (ВИЧ, гепатиты, сифилис, паразитарные инфекции), иммуносупрессия, гемосидероз, непродолжительность эффекта и крайне малое влияние на качество жизни [8].

В настоящее время в России для клинического применения зарегистрирован целый ряд эритропоэтинов как отечественного, так и зарубежного производства (табл. 1).

Одним из наиболее распространенных г-НуЕРО на российском рынке является Эпрекс, что подтверждается его применением в ведущих лечебных учреждениях России.

Так, отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского располагает многолетним опытом применения г-НуЕРО у больных с анемией в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, которым проводится регулярный гемодиализ [9].

Таблица 1. Эритропоэтины, зарегистрированные в России

Название препарата	Вид ЭПО	Фирма-производитель, страна	Способ введения
Эпрекс	ЭПО альфа	«Янссен-Силаг», Швейцария	Внутривенно, подкожно
Рекормон	ЭПО бета	«Ф. Хоффманн-Ла Рош Лтд.», Швейцария	Внутривенно, подкожно
Эритростим	ЭПО альфа	НПО Микроген ФГУП, Россия	Внутривенно, подкожно
Эпокрин	ЭПО альфа	ФГУП ГосНИИ ОЧБ, Россия	Внутривенно, подкожно

Таблица 2. Динамика показателей гемограммы до и после лечения Эпрексом

Диагноз	Число больных	Гемоглобин, г/л		Эритроциты, $\times 10^{12}$		Ретикулоциты, %	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лимфопролиферативные заболевания	10	88	120	2,95	3,8	8	16
Идиопатический миелофиброз	11	92	119	3,02	3,8	8	20
МДС/Апластическая анемия	5/2	72	106	2,5	3,15	6	23
ИТОГО	28	90	115	2,9	3,7	7	20

В отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН отмечена общая эффективность лечения постцистостатической (с препаратами платины) анемии Эпрексом в 71,8% случаев и выявлена значительная тенденция к увеличению выживаемости пациентов [10].

Данные о лечении ЭПО больных множественной миеломой (ММ) и хроническим миелолейкозом (ХМЛ) приводятся в работе сотрудников Иркутского медицинского института [11]. Анемия при ММ корригировалась через 4 нед от момента назначения ЭПО. Не было выявлено снижения запасов железа по сравнению с контрольной группой. Авторы применяли терапию г-НуЕРО и у больных ХМЛ в терминальной стадии, но существенного эффекта не получили.

С.В. Грицаев и соавт. [12] (РосНИИ гематологии и трансфузиологии) получили данные, подтверждающие эффективность применения ЭПО у больных миелодиспластическими синдромами, особенно на ранних этапах заболевания и при длительной поддерживающей терапии.

Нами проведен анализ эффективности эпоэтина альфа (Эпрекс) для коррекции анемии при различных заболеваниях кроветворной системы.

Лечение Эпрексом получили 28 больных — 16 мужчин и 12 женщин в возрасте 35–78 лет. В исследование были включены 10 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (хронический лимфолейкоз — 8, лимфомы — 2), 11 пациентов с идиопатическим миелофиброзом, 5 с миелодиспластическим синдромом (МДС; рефрактерная анемия) и 2 с апластической анемией. Больные получали лечение соответственно установленному диагнозу. При лимфопролиферативных заболеваниях это были хлорбутин, схемы СОР и СНОР; при идиопатическом миелофиброзе — интерферон- α и гидроксимочевина; больные МДС цитостатики не получали. До назначения г-НуЕРО 14 больных получали гемотрансфузии.

Эпрекс применяли в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно в периоде лечения в стационаре или амбулаторно. У всех больных на фоне лечения Эпрексом уровень сывороточного железа и ферритина был в пределах нормы.

Результаты терапии представлены в табл. 2.

На фоне терапии уже через 7–10 дней многие больные отмечали уменьшение слабости, улучшение самочувствия и повышение работоспособности.

Во время проведения терапии в связи с повышением уровня гемоглобина, сопровождавшимся улучшением самочувствия, переливания эритроцитов были прекращены у 10 из 14 больных. У остальных больных, получавших донорские эритроциты, четко прослеживалась тенденция к снижению потребности в заместительных гемотрансфузиях (отмечалось уменьшение частоты их проведения).

У 5 пациентов через 4 нед от начала терапии уровень гемоглобина повысился менее чем на 10 г/л, что явилось показанием для увеличения дозы Эпрекса до 20 000 МЕ 3 раза в неделю.

Нежелательные эффекты отмечены у двух больных — артериальная гипертензия и отеки, что привело к отмене препарата у одного больного.

Таким образом, проведенное нами исследование, во-первых, демонстрирует безопасность использования г-НуЕРО (в том числе у пациентов с вовлечением в опухолевый процесс миелоидного роста кроветворения), во-вторых, указывает на его высокую эффективность при гематологических заболеваниях, при которых возможность уменьшения выраженности анемии является серьезной проблемой. Кроме того, уменьшение или полное прекращение переливаний эритроцитов позволяет снизить риск известных трансфузионных осложнений. Недостаточно длительный период наблюдения за пациентами, ответившими на терапию г-НуЕРО, пока не позволяет сделать собственные заключения о влиянии препарата на выживаемость. Наблюдение за этими больными и применение Эпрекса при заболеваниях системы крови будут продолжены.

Л и т е р а т у р а

1. Carnot P., Deflandre C. Sur l'activite hamopoietique du serum au cours de la regeneration du sang. C R Acad Sci (Paris) 1906;143:384–6.
2. Reissmann K.R. Studies on the mechanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia. Blood 1950;5:372–80.
3. Miyake T., Kung C.K., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. J Biol Chem 1977;252:5558–64.
4. Человеческий рекомбинантный эритропоэтин (эпокрин) в лечении анемии. Под ред. К.Я. Гуревича. С.-Пб.; 2004.
5. Демидова А.В., Хорошко Н.Д. Сублейкемический миелоз. В кн.: Руководство по гематологии. Т. 2. Под ред. А.И. Воробьева. М., Нью-

- диамед; 2002. с. 19.
6. Tefferi A., Silverstein M.N. Recombinant human erythropoietin therapy in patients with myelofibrosis, with myeloid metaplasia. Br J Haematol 1994;86(4):893.
7. Гусева С.А. Роль эритропоэтина в развитии и коррекции анемии после трансплантации костного мозга. Вестн гематол 2005;1(1): 47–53.
8. Румянцев А.Г., Моршакоев Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М., 2003.
9. Учебное пособие по применению Эпрекса у больных с ХПН. М., МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 1999.

10. Бредер В.В., Бесова Н.С., Горбунова В.А. Лечение анемии при злокачественных опухолях. Эффективность Эпрекса. Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии 2005;(1):1–5.
11. Сараева Н.О., Потрачкова Т.Г., Белов А.Ю. Эритропоэтин: лечение анемии и качество жизни у больных множественной миеломой и хроническим миелолейкозом. Гематол и трансфузиол 2006;(3):28–31.
12. Грицаев С.В., Бессмельцев С.С. Тиранова С.Л. и др. Эффективность рекомбинантного эритропоэтина (эпокрин) у больных миелодиспластическим синдромом. Вестн гематол 2005;1(2):27–32.

ЭПРЕКС – неотъемлемый компонент противоопухолевого лечения

- Повышает эффективность химиолучевой терапии ^{1,2,3}
- Улучшает качество жизни онкологических больных ³
- Достоверно снижает потребность в гемотрансфузиях ^{3,4}

¹Glaser et al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001, Vol. 50, No.3, pp. 705-715, ²Antonadou et al. European Journal of Cancer Vol 37, Suppl. 6, October 2001, page 144,

³Littlewood TJ et al. J Clin Oncol 2001;19: 2865-74, ⁴Glasey J et al. J Clin Oncol 1997; 15:1218-34.

 **ЯНССЕН-СИЛАГ®**
Янссен Фармацевтика Н. В.

 **ЭПРЕКС®**
эпоэтин альфа
Придаёт силы жить

За подробной информацией о препарате обращайтесь по адресу:
121614, Москва, ул. Крымская, 17, корп. 3. Тел.: (495) 755 8357 факс: (495) 755 8358

ТЯЖЕЛАЯ АНЕМИЯ НЕОБЫЧНОГО ГЕНЕЗА У БОЛЬНОЙ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Н.В. Жуков

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

Описание случая. У пациентки 27 лет, страдающей диссеминированной аденокарциномой желудка, выявлена глубокая анемия, генез которой неясен. Проведение гемотрансфузий приводит к отсроченному внутрисосудистому гемолизу переливаемых эритроцитов. Представлены описание дифференциально-диагностического поиска, анализ диагностических ошибок, допущенных в его процессе, и литературный обзор, посвященный выявленному виду анемии.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка, диссеминированный рак, гемотрансфузии, внутрисосудистый гемолиз, микроангиопатическая гемолитическая анемия

SEVERE ANEMIA OF UNCERTAIN ORIGIN IN A PATIENT WITH ADVANCED GASTRIC CANCER

N. V. Zhukov

Federal Children's Hematology, Oncology and Immunology Center

Case report of severe anemia of unknown origin and delayed intravascular hemolysis of transfused blood products in 27 years old female patient with stage IV gastric adenocarcinoma. Article presented diagnostic process with mistakes analysis and literature review.

Keywords: gastric adenocarcinoma, metastatic cancer, blood transfusion, intravascular hemolysis, microangiopathic hemolytic anemia

Согласно принципам доказательной медицины, описание случая (case report), чем, собственно, и является эта статья, — наиболее «слабый» уровень доказательности при выборе тактики лечения или диагностики. Однако именно такие случаи дают врачу возможность почувствовать себя представителем творческой специальности, а не исполнителем написанных кем-то алгоритмов, пускай и основанных на наблюдении за сотнями и тысячами обезличенных больных.

Как указано в большинстве руководств по дифференциальной диагностике внутренних болезней, врач постоянно должен искать «золотую середину» между двумя подходами:

— попытка уложить наблюдаемую ситуацию в рамки известного круга заболеваний (пускай клинические данные соответствуют известному диагнозу на 40%, однако другого диагноза я не знаю);

— одновременное выдвижение десятка гипотез без учета их вероятности.

Надеемся, что данный пример позволит вам потренироваться в дифференциальной диагностике и поможет в дальнейшем легче диагностировать данную редкую патологию, находящуюся на стыке двух специальностей (онкология и «неонкологическая» гематология).

В конце сентября 2005 г. (29.09.2005) в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (где до недавнего времени работал автор этой статьи) поступила пациентка У., 27 лет. Примерно за 2,5 мес до этого у пациентки появились и стали нарастать боли в позвоночнике, заставившие обратиться в травматологическое отделение одной из клинических больниц Подмосковья. При обследовании было выявлено метастатическое поражение позвонков, печени, забрюшинных лимфоузлов, легких, что и послужило поводом для ее госпитализации в РОНЦ. Согласно выписке из направившего учреждения, состояние больной на момент ее пребывания в стационаре бы-

ло средней тяжести, основными жалобами являлись боли в позвоночнике и умеренные неврологические нарушения, обусловленные патологическим переломом позвонков. В клинических анализах крови (последний из которых был взят примерно за 1 мес до поступления в РОНЦ) уровень гемоглобина составлял около 100 г/л. Из сопутствующих заболеваний обращала на себя внимание язвенная болезнь желудка (с 2002 г.) в состоянии ремиссии. Наличие аллергических реакций пациентка отрицала, гемотрансфузий ранее не получала.

При поступлении в РОНЦ дополнительно к болевому синдрому и умеренным неврологическим нарушениям у больной отмечалась выраженная слабость, причиной которой была резкая анемия (уровень гемоглобина — 40 г/л¹). Состояние больной расценивалось как тяжелое. В ближайшее после поступления время была выявлена первичная опухоль — низкодифференцированная аденокарцинома желудка с наличием перстневидных клеток и признаками слизееобразования. Клинический диагноз на момент окончания обследования звучал следующим образом: рак желудка T_xN_xM₁ (IV стадия). Метастазы в печень, забрюшинные и надпочечные лимфоузлы, лимфоузлы корней легких и средостения, яичники, кости, легкие, лимфангоит, двусторонний плеврит, асцит. Компрессионный перелом шейных позвонков.

Несмотря на столь значительный объем опухолевого поражения, основной причиной тяжелого состояния являлась именно анемия, так как опухолевые очаги из-за своего размера и положения не приводили к существенному нарушению функции жизненно важных ор-

¹Чтобы при проведении дифференциально-диагностического поиска находиться в «равных» с автором условиях, рекомендую периодически заглядывать в табл. 1—5, в которых приведены подробные результаты лабораторных исследований в динамике.

ганов. При сборе анамнеза и физикальном осмотре данных за состоявшееся или продолжающееся массивное наружное кровотечение получено не было (в анамнезе был лишь один эпизод отделения мокроты с прожилками крови). Больная не получала препаратов, способных вызывать анемию, не было и длительного нарушения питания, которое могло бы обусловить выраженный дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты или железа. Проведенная эзофагогастродуоденоскопия также не выявила признаков кровотечения, хотя и было обнаружено глубокое изъязвление опухоли желудка. По данным ультразвукового исследования размеры печени и селезенки увеличены не были.

В связи с глубокой анемией, сопровождавшейся выраженной слабостью и тахикардией более 120 уд/мин, 29.09.05 больная получила трансфузию одной дозы недавно заготовленной изогруппной (0 (I) Rh+) консервированной крови. Переливание прошло без непосредственных осложнений, и если бы не дальнейшие

события, то поиск причины анемии на этом, скорее всего, был бы закончен: без дополнительных обследований причиной анемии было бы признано прогрессирование опухоли желудка (анемия хронического заболевания). Такая ситуация достаточно часто наблюдается у больных злокачественными опухолями, в том числе и раком желудка. Однако утром следующего за гемотрансфузией дня (более чем через 12 ч после трансфузии) у пациентки было отмечено появление мочи темно-вишневого цвета, отсутствие прироста уровня гемоглобина (49 г/л), повышение уровня билирубина с 21,5 до 39 мкмоль/л, в основном за счет непрямого (30 мкмоль/л). В анализе мочи по Нечипоренко эритроциты покрывали все поле зрения. За исключением кратковременного подъема температуры тела до 38,7°C (30.09.05) других изменений в общем состоянии пациентки отмечено не было. Также не было признаков почечной недостаточности (уровень креатинина и мочевины оставался в пределах нормы), количество выделяемой мочи не снизилось.

Таблица 1. Результаты клинических анализов крови пациентки

Показатель	29.09	30.09	02.10	03.10	04.10	05.10	06.10
Гемоглобин, г/л	40	49	75	69	56	42	41
Эритроциты, *10 ¹² /л	1,2	1,46	2,54	2,25	1,78	1,44	1,27
Гематокрит, %	12,7	15,0	21,0	19,0	16,3	13,9	12,2
MCV	106	102,9	83	84,2	91,6	96,6	96,3
MCH	33,4	33,7	29,7	30,7	31,2	29,4	32,4
MCHC	31,6	32,8	35,8	36,4	34,1	30,4	33,6
RDW	28,6	28,7	25,1	30,6	35,8	38,3	36,9
HDW	5,55	5,35	5,4	5,56	5,61	5,83	5,455
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	136	106	95	88	110	107	130
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	17,14	14,38	20,8	12,53	13,7	14,26	30
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	12,94	10,1	12,8	9,5	11,7	9,7	22,87
Миелоциты, %	Н.д.	—	Н.д.	8	Н.д.	2	Н.д.
Метамиелоциты, %	Н.д.	22	Н.д.	37	Н.д.	38	Н.д.
Палочкоядерные, %	Н.д.	22	Н.д.	7	Н.д.	38	Н.д.
Сегментоядерные, %	Н.д.	47	Н.д.	26	Н.д.	26	Н.д.
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	2,1	2,44	6,7	1,63	1,12	0,7	3,79
Анизоцитоз	+++	+++		+++	+++	+++	+++
Микроцитоз	+	+		++	++	++	++
Макроцитоз	++	++		++	++	++	++
Гипохромия	++	++		++	++	++	++
Гиперхромия	+	—		++	++	+	+
Ретикулоциты, %	Н.д.	6	Н.д.	0,492	Н.д.	0	Н.д.
Нормобласты, на 100 лейкоцитов	Н.д.	30	Н.д.	27	Н.д.	17	Н.д.

Примечание. Подсчет миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, ретикулоцитов и нормобластов проводился при микроскопии мазков крови врачом-лаборантом, остальные данные определялись автоматическим анализатором клеток крови. Здесь и далее: Н.д. — нет данных (показатель в этот день не определяли).

Такое развитие событий обусловило необходимость продолжения дифференциально-диагностического поиска. Больная была консультирована гематологом и трансфузиологом, которые расценили наблюдающиеся симптомы (анемия и гемолиз) как следствие различных причин. Наблюдаемая у пациентки анемия была расценена как результат метастатического поражения костного мозга (с учетом лейкоцитоза со сдвигом влево, нормобластоза и умеренной тромбоцитопении). Для подтверждения диагноза были назначены гистологическое и цитологическое исследования костного мозга. Развившаяся же после трансфузии клиническая картина была расценена как «возможно аутоиммунная реакция с распадом перелитых эритроцитов», в связи с чем было рекомендовано «переливание одногруппной эритроцитарной массы с подбором, возможно, в условиях отделения реанимации».

В этот же день больная была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При поступлении состояние расценивалось как тяжелое, однако без существенных гемодинамических сдвигов (АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 120 уд/мин). Отмечалась гипоксемия (pO_2 капиллярной крови 43,8 мм рт. ст.), купированная ингаляцией кислорода через маску. Уровень электролитов (K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}), лактата, pH в пределах нормы. Также было отмечено снижение темпа диуреза, однако на фоне гидратационной терапии без дополнительного введения диуретиков было получено достаточное количество мочи. Больная находилась в ОРИТ в течение трех дней, где получила трансфузию трех доз эритроцитарной массы (670 мл) с индивидуальным подбором, гидратационную терапию и дексаметазон (8 мг/сут).

Трансфузии эритроцитарной массы также проходили без непосредственных осложнений и даже приводили к повышению уровня гемоглобина (90 г/л через 12 ч после трансфузии двух доз эритроцитарной массы). Темп диуреза был адекватен инфузии, однако темно-вишневая окраска мочи сохранялась. К 03.10.05 субъективное состояние пациентки несколько улучшилось, гемодинамические показатели оставались стабильными, состав газов крови позволил отказаться от проведения оксигенотерапии. Больная была переведена обратно в отделение.

Однако при контрольном анализе крови вновь было отмечено снижение уровня гемоглобина до 69 г/л. При адекватном темпе диуреза, нормальном уровне креатинина и мочевины сохранялась темная окраска мочи, отмечено дальнейшее нарастание уровня билирубина (в основном за счет непрямого). Дополнительные анализы выявили значительное повышение уровня свободного гемоглобина в сыворотке (2,2 г/л при норме 0,13—0,35 г/л). А вот пробы Кумбса и результаты исследования костного мозга оказались отрицательными (признаков иммунного гемолиза и метастатического поражения костного мозга выявлено не было). Консилиум (в состав которого входили врачи различных специальностей, в том числе реаниматологи, онкологи, трансфузиологи, гематологи) расценил наблюдающуюся картину как гемолиз, однако не предпринял попыток для выяснения его причин и рекомендовал лишь терапию кортикостероидами (т.е. лечение, в основном направленное на иммунный гемолиз). Также было решено проводить гемотрансфузии лишь по витальным показаниям при дальнейшем снижении уровня гемоглобина,

Таблица 2. Результаты биохимических анализов крови пациентки

Показатель	29.09	30.09	03.10	04.10	05.10	06.10
Глюкоза, ммоль/л	4,5	5,7	5,2	6,1	7,3	6,9
Креатинин, мкмоль/л	68	71	71	75	92	81
Мочевина, моль/л	Н.д.	Н.д.	7,8	8,7	б	11,5
Билирубин (мкмоль/л)	21,5	39	76	64,5	47,7	62,3
прямой	Н.д.	9	9	16,4	15,1	21,8
непрямой	Н.д.	30	67	48,09	32,6	40,5
Белок, г/л	67,6	64	65,5	Н.д.	70,4	66,2
Альбумин, г/л	28,5	Н.д.	28,3	Н.д.	35,3	39,7
АЛТ, МЕ/л	80,5	70,9	57,3	94,6	347	255,4
АСТ, МЕ/л	Н.д.	Н.д.	256	413	148,1	102,8
ЛДГ, МЕ/л	Н.д.	Н.д.	Н.д.	5503	Н.д.	Н.д.
ЩФ, МЕ/л	381	487	497	402	493	Н.д.
Натрий, моль/л	Н.д.	137	Н.д.	Н.д.	Н.д.	135,5
Калий, ммоль/л	Н.д.	3,91	Н.д.	Н.д.	Н.д.	4,62
Кальций общий, ммоль/л	1,92	1,9	1,94	Н.д.	Н.д.	Н.д.
Железо, моль/л	31,5	Н.д.	25,2	Н.д.	Н.д.	Н.д.

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЩФ — щелочная фосфатаза.

с подбором по фенотипу и одновременным проведением гемофильтрации.

К сожалению, значительное снижение уровня гемоглобина (до 5,6 г/л) произошло уже на следующий день (04.10.05). В этот день было проведено лишь 2 консилиума. На тот момент нам был непонятен генез анемии и наблюдаемого гемолиза переливаемых эритроцитов. Однако было отмечено, что ряд признаков не позволяет «уложить» наблюдаемую картину в стандартные рамки (причина исходного резкого снижения уровня гемоглобина, отсутствие характерных клинических симптомов гемолиза, отсроченное его появление после каждой трансфузии). Также непонятным оставались отсутствие почечной недостаточности, значительного повышения уровня билирубина и электролитных сдвигов, несмотря на большой объем гемолизированной крови (за 4 дня разрушению подверглось 4 дозы эритроцитарной массы), наличие эритроцитов и их обломков в моче. О неясности диагноза автор честно признался в записи консилиума. Вторым консилиумом счел, что у больной «глубокая анемия, генез которой, по-видимому, смешанный (метастазы аденокарциномы в костный мозг, аутоиммунный)». Было рекомендовано увеличить дозу кортикостероидов.

На следующий день (05.10.05) уровень гемоглобина снизился до критического (42 г/л), что потребовало проведения трансфузии эритроцитарной массы на фоне гемофильтрации (по заранее намеченному плану). Во время гемофильтрации было удалено 2,0 л ультрафильтрата темно-коричневого цвета, выделено 1,3 л мочи. Инфузия составила 4,6 л (1,8 л изогруппной свеже-

замороженной плазмы, 1 доза подобранной по фенотипу эритроцитарной массы, кристаллоиды). Однако после процедуры было выявлено нарастание гемолиза (свободный гемоглобин сыворотки 6,54 г/л, прироста гемоглобина отмечено не было — 41 г/л). В моче, полученной в процессе процедуры, — обломки эритроцитов в огромном количестве (осадок).

Учитывая, что наблюдаемая клиническая картина все меньше «укладывалась» в ранее поставленные диагнозы, нами был проведен литературный поиск, который достаточно быстро дал результат. Описанная в книге Wintrobe's clinical hematology (10th ed., 1998) микроангиопатическая гемолитическая анемия (microangiopathic hemolytic anemia — МАНА), в отличие от всех ранее выдвигавшихся диагнозов, на 95% совпадала с наблюдаемой клинической картиной.

К сожалению, единственным методом лечения данной патологии является проведение эффективной противоопухолевой терапии (о чем будет сказано далее). Учитывая тяжелое состояние и низкую химиочувствительность рака желудка, пациентка была признана инкурабельной и выписана из стационара для проведения симптоматического лечения.

МАНА представляет собой синдром, проявляющийся внутрисосудистой фрагментацией эритроцитов, развивающейся в результате этого анемией и лабораторными признаками гемолиза. Отличительным признаком МАНА является то, что фрагментация эритроцитов происходит за счет различных видов «механического» воздействия на них (повышенное внутрисосудистое давление, изменение просвета и конфигурации сосудов,

Таблица 3. Результаты клинического и биохимического анализа мочи пациентки

Показатель	03.10	04.10	05.10	06.10
Цвет	Кровавый	Н.д.	Н.д.	Н.д.
Прозрачность	Неполная	Н.д.	Неполная	Неполная
Удельный вес	1015	Н.д.	1020	1015
Белок (промилле)	4,0	Н.д.	3,8	5,0
Лейкоциты	До 30	Н.д.	7—10	0—1
Эритроциты	8—10	Н.д.	3—4	1—2
Цилиндры гиалиновые	150—200	Н.д.	0	0
Цилиндры зернистые	0	Н.д.	6—8	2
Слизь	Много	Н.д.	Нет	Нет
Бактерии	Много	Н.д.	Нет	Нет
Данные автоматического анализатора				
Билирубин	Много	Много	Н.д.	Н.д.
Эритроциты, клеток/мкл	200	200	Н.д.	Н.д.
pH	7	7	Н.д.	Н.д.
Белок, г/л	>3	>3	Н.д.	Н.д.
Уробилиноген, моль/л	66	66	Н.д.	Н.д.
Лейкоциты, клеток/мкл	125	125	Н.д.	Н.д.

Таблица 4. *Результаты коагулограммы пациентки*

Показатель	29.09	04.10
Фибриноген	278	338
Протромбин	61	43
РКМФ этаноловый тест	Слабоположительный	Резко положительный
Международное нормализованное отношение	Н.д.	196
Протромбиновое время	Н.д.	22

«разрезание» нитями фибрина и т.д.). МАНА является крайне редким синдромом, однако может наблюдаться при целом ряде заболеваний и патологических состояний (табл. 6).

Необходимо знать, что МАНА может встречаться как в виде самостоятельного синдрома (при злокачественных опухолях), так и как часть других синдромов (тромботическая тромбоцитоперическая пурпура, гемолитический — уремический синдром, HELLP-синдром), при которых дополнительно наблюдаются другие патологические процессы (тромбоцитопения, почечная недостаточность, повышение активности трансаминаз и т.д.). Учитывая, что наша статья посвящена именно МАНА при злокачественных опухолях, мы не будем подробно рассматривать другие заболевания, при которых встречается данный вид анемии.

В «чистом виде» МАНА наиболее часто наблюдается у пациентов с диссеминированными злокачественными опухолями [2—4], однако общая частота развития этого вида анемии крайне невелика — 8 из 3200 пациентов в одном из тщательно организованных клинических исследований [5].

Из злокачественных опухолей МАНА чаще всего встречается при раке желудка [2, 3]. В наиболее крупных обзорах, посвященных данной проблеме, больные раком желудка составляли 52%, другие опухоли были представлены раком молочной железы — 13—14%, легких — 10%, поджелудочной железы — 6%. Оставшуюся

долю составили метастазы опухоли без выявленного первичного очага, рак предстательной железы, толстой кишки, печени и злокачественные опухоли других локализаций. Большинство опухолей, ассоциированных с МАНА, являются аденокарциномами со слизеобразованием [3—5], однако встречаются и исключения. Изредка фрагментация эритроцитов по типу МАНА наблюдается при доброкачественных опухолях таза, гемангиомах или злокачественных опухолях (например, тимомах) без отдаленных метастазов.

Начало гемолиза обычно внезапное (быстрое), его выраженность — значительная. В некоторых случаях требуется трансфузия нескольких единиц эритроцитарной массы в сутки для поддержания безопасного уровня гемоглобина [2, 4]. Это свидетельствует о том, что гемолизу по типу МАНА подвергаются и перелитые донорские эритроциты. В одном тщательно подготовленном обзоре 55 случаев МАНА средний уровень гемоглобина у больных в дебюте МАНА составлял 74 г/л [2]. Практически всегда присутствует ретикулоцитоз, однако его наличие позволяет лишь заподозрить гемолиз, но не является патогномоничным для МАНА, так как может быть обусловлено другими причинами (анемия хронического заболевания, лейкомоидная реакция) [5]. Нормоцитоз (лейкоэритробластоз) в периферической крови наблюдается примерно у трети пациентов [2]. Наличие фрагментации эритроцитов может быть подтверждено обнаружением в мазках крови шистоцитов и обломков

Таблица 5. *Результаты миелограммы от 03.10.05 (приведены частично)*

Показатель	Значение	Норма
Миелокарициты, 10 ³ /мкл	55	
Мегакарициты	В достаточном количестве	
Бласты, %	0,2	0,2—0,6
Пронормобласты, %	0	0,2—1,1
Нормобласты, %		
базофильные	1,4	1,4—4,6
полихроматофильные	15,0	8,9—16,9
оксифильные	40,2	0,8—5,6
Индекс созревания клеток	0,3	0,7—0,9
Лейкоэритробластическое соотношение	0,6	2,1—4,5

Заключение: гранулоцитарный росток сужен и составляет 34,2%, опухолевые клетки не найдены

эритроцитов. Часто отмечается и тромбоцитопения различной степени выраженности. Признаки гемолиза включают гипербилирубинемия (в основном за счет непрямого билирубина), повышение уровня ЛДГ (ЛДГ1 и ЛДГ2 изоэнзимов), сниженный уровень гаптоглобина. Примерно у половины пациентов отмечаются лабораторные и/или клинические признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [2, 6, 7], у некоторых больных отмечается крайне высокая степень катаболизма фибриногена (Д-димер, РФМК) [3, 8]. Также нередко выявляется гемоглобинурия, у небольшой доли пациентов — гематурия и/или протеинурия. У некоторых пациентов наблюдается незначительная азотемия, однако почечная недостаточность нехарактерна для МАНА, ассоциированной со злокачественными опухолями [4]. Исследование костного мозга обычно выявляет гиперплазию эритроидного ростка и нормальное или увеличенное число мегакариоцитов [4]. У 60% больных при тщательном исследовании в костном мозге обнаруживаются опухолевые клетки [4].

На момент диагностики МАНА у большинства больных имеется распространенный опухолевый процесс. Могут отмечаться изъязвления опухоли, кровотечения из различных областей, в частности, из желудочно-кишечного тракта. Кроме того, часто отмечаются неврологические нарушения, схожие с таковыми при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (thrombotic thrombocytopenic purpura, Moshcowitz disease): головные боли, заторможенность, оглушенность, гемиплегия, гемипарез, кома. Данные нарушения могут свидетельствовать о внутречерепном кровоизлиянии, иногда являющемся непосредственной причиной смерти [4].

У большинства пациентов фрагментация эритроцитов обусловлена их «разрезанием» фибриновыми нитями и наслоениями фибрина, образующимися в результате внутрисосудистого свертывания [3]. Предполагается, что данный механизм отвечает за гемолиз, даже

если число фибриновых тромбов при аутопсии невелико [2]. Как было сказано выше, большинство пациентов с МАНА имеют муцинпродуцирующие аденокарциномы. Предполагается, что слизь (муцин) напрямую отвечает за индукцию внутрисосудистого свертывания [3] при помощи механизма, ранее описанного *in vitro*.

Однако сомнительно, что данный механизм отвечает за все случаи МАНА, ассоциированные со злокачественными опухолями. ДВС той или иной степени достаточно часто встречается при раке поджелудочной железы, легкого, предстательной железы, в то время как МАНА при этих заболеваниях встречается крайне редко, а основной контингент больных с МАНА представлен больными раком желудка. Кроме того, МАНА может наблюдаться и у больных без лабораторных или клинических признаков ДВС или сохраняться (и даже приводить к смерти), несмотря на исчезновение признаков ДВС на фоне гепаринотерапии. И, наконец, фибриновые тромбы встречаются при аутопсии не у всех больных с МАНА, хотя это может быть обусловлено и быстрым фибринолизом после смерти.

Было выдвинуто несколько предположений, объясняющих механизм развития МАНА у больных со злокачественными опухолями. Микроскопические опухолевые эмболы были обнаружены в легочных сосудах у трети больных с МАНА, причем у некоторых из них также наблюдалась вторичная гиперплазия эндотелия [2, 9]. Высказано предположение, что микроэмболы и пролиферация интимы сосудов повышают давление в системе легочной артерии, что значительно увеличивает сопротивление прохождению эритроцитов через микрососуды легких и приводит к их механической фрагментации [2]. Более того, у некоторых пациентов, подвергшихся более глубокому обследованию, фрагментация эритроцитов преимущественно происходила именно в период прохождения по сосудам легких [2]. Такой механизм был описан и у больных, не имеющих опухолей, но с аналогичной пролиферацией интимы легочных сосудов [10, 11].

Таблица 6. Состояния, при которых встречается МАНА [1]

Состояние/заболевание	Примеры
Беременность	Преэклампсия, HELLP* синдром
Реакция на медикаменты	Циклоспорин, такролимус, митомицин С, цисплатин, 5-фторурацил, антрациклины, гепарин
Трансплантация	Алло-ТКМ, солидные органы
Злокачественные опухоли	См. далее
Протромботические заболевания	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, антифосфолипидный синдром
Вмешательства на сердце и сосудах	Ангиопластика, катетеризация сосудов и полостей сердца, шунтирующие операции
Системные заболевания соединительной ткани	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, криоглобулинемия
Инфекционные болезни	Лихорадка скалистых гор, сибирская язва, дизентерия
Внутрисосудистые устройства	Протезы клапанов
Гипертензия	Выраженная артериальная гипертензия, легочная гипертензия

* Гемолиз с повышенным уровнем трансаминаз и сниженным уровнем тромбоцитов (hemolysis with elevated liver enzyme levels and a low platelet count).

Прогноз при МАНА, ассоциированной с диссеминированными опухолями, в основном крайне неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза МАНА составляет от 3 до 8 нед [1, 12]. К сожалению, до настоящего времени стандартного эффективного метода лечения МАНА при диссеминированных злокачественных опухолях не существует. В небольшом исследовании у двух из семи пациентов был отмечен кратковременный эффект на фоне терапии гепарином [2]. Проведение эффективной противоопухолевой терапии (химиотерапии или гормонотерапии) также приводило к уменьшению проявлений МАНА. В связи с этим проведение противоопухолевой терапии рекомендуется пациентам МАНА при условии, что состояние пациента и предполагаемая чувствительность опухоли позволяют надеяться на достижение противоопухолевого эффекта.

Таким образом, при ретроспективном анализе видно, что у пациентки имелись все признаки, позволявшие заподозрить данную патологию. Больная страдала раком желудка, гистологически представленным аденокарциномой со слизееобразованием. Имелись метастазы в легкие. К моменту обращения в клинику отмечалась выраженная, быстро развившаяся анемия без признаков кровотечения, дефицита витаминов, поражения костного мозга и т.д. и с косвенными признаками состоявшегося гемолиза (ретикулоцитоз, нормобластоз). Наблюдавшийся на фоне трансфузий гемолиз не укладывался в клиническую картину несовместимости донор — реципиент или других видов иммунного гемолиза. Отсутствие иммунного гемолиза было дополнительно подтверждено отрицательными пробами Кумбса. Зато в картину МАНА гемолиз, наблюдаемый у пациентки, прекрасно укладывается: отсутствие почечной недостаточности и клинических симптомов, потребность в массивных трансфузиях (т.е. разрушение переливаемых эритроцитов). Интересным в данном наблюдении является отсутствие признаков активного гемолиза на момент поступления больной в клинику и его начало после гемотрансфузии. Однако если вспомнить механизм гемолиза при МАНА, этому находится простое объяснение. Собственные эритроциты пациентки разрушались не одномоментно, а по мере нарастания изменения в сосудах, что обусловило отсут-

ствие ярких признаков гемолиза. После достижения уровня гемоглобина (в данном случае около 40 г/л), при котором реологические свойства крови позволяли эритроцитам миновать пораженные сосуды без деструкции, активный гемолиз прекратился. При обследовании выявлялись лишь признаки состоявшегося гемолиза (ретикулоцитоз, гиперплазия красного ростка, нормоцитоз). Проведение трансфузии увеличило количество эритроцитов и одновременно вязкость крови, что послужило причиной для возобновления гемолиза, который, однако, протекал гораздо быстрее, так как на данный момент патологически измененных сосудов было уже гораздо больше, чем в дебюте заболевания. Но в отличие от иммунного гемолиза, наблюдаемого при несовместимости донор — реципиент, эритроциты донора все же разрушались не одновременно, а только по мере прохождения через измененные сосуды. Это объясняет отсроченное появление признаков гемолиза после трансфузий, а также отсутствие почечной недостаточности, несмотря на большой объем гемолизированных эритроцитов.

Так что же помешало быстрее поставить правильный диагноз? На первом этапе — «привычка» расценивать любую анемию, не связанную с кровотечением, как ассоциированную с опухолью. К сожалению, изначально не были выполнены до конца даже минимальные рекомендации по диагностике анемии (проведение микроскопии мазка крови для изучения морфологии эритроцитов). Однако даже после получения этих данных им не было придано значения, так как наблюдавшийся гемолиз перелитых эритроцитов и исходную анемию оказалось «удобнее» трактовать по отдельности, опираясь на хорошо известные диагнозы (поражение костного мозга и иммунный гемолиз). Не вызвали сомнений и отсутствие характерной картины иммунного гемолиза, отрицательные пробы Кумбса и отрицательные результаты исследования костного мозга.

К сожалению, мы не можем поставить диагноз, о существовании которого не знаем. В связи с этим надеемся, что данная статья прозвучит как призыв чаще искать объяснения «несоответствиям» между предполагаемым диагнозом и частью наблюдаемой клинической картины.

Л и т е р а т у р а

1. Tsai H.M. Advances in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 1072—81.
2. Antman K.H., Skarin A.T., Mayer R.J. et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. *Medicine* 1979;58(5):337—84.
3. Brain M.C., Azzopardi J.G., Baker L.R. et al. Microangiopathic hemolytic anemia and mucin-producing adenocarcinoma. *Br J Haematol* 1970;18(2):183—93.
4. Murgu A.J. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient including those induced by chemotherapeutic agents. *Semin Hematol* 1987;24(3):161—77.
5. Lohrmann H.P., Adam W., Heymer B. et al. Microangiopathic hemolytic anemia and metastatic carcinoma. *Ann Inter Med* 1973;79(3):368—75.
6. Joseph R.R., Day H.J., Sherwinet R.M. Schwartz H.G. Microangiopathic hemolytic anemia associated with consumption coagulopathy in patient with disseminated carcinoma. *Scand J Haematol* 1967;4(4):271—82.
7. Lynch E.C., Bakken C.L., Casey T.H., Alfrey C.P.Jr. Microangiopathic hemolytic anemia in carcinoma of the stomach. *Gastroenterology* 1967;52(1):88—93.
8. Baker L.R., Rubenberg M.L., Dacie J.V., Brain M.C. Fibrinogen catabolism in microangiopathic hemolytic anemia. *Br J Haematol* 1968;14(6):617—25.
9. Sakamoto S., Shibata A., Onodera S. et al. A case of microangiopathic hemolytic anemia due to disseminated metastases of gastric cancer. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1968;31(3):307—17.
10. Schofferman J., Billesdon J., Hall R. Microangiopathic hemolytic anemia. Another complication of drug abuse. *JAMA* 1974;230(9):271.
11. Stuard I.D., Heusinkveld R.S., Moss A.J. Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1972;287(17):869—70.
12. Lesesne J.B., Rothschild N., Erickson B. et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: Analyses of cases from national registry. *J Clin Oncol* 1989;7(12):781—9.

ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ОРБИТЫ, СИМУЛИРУЮЩЕЕ МЕТАСТАЗ, У БОЛЬНОГО ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Е.Е. Гришина

Офтальмологическая клиническая больница, Москва

У больного первично-множественными злокачественными опухолями в течение двух недель развился экзофтальм в сочетании с офтальмоплегией. Клиническая картина была характерна для злокачественной опухоли орбиты. Подозревали рецидив диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с вовлечением в процесс тканей орбиты. Была произведена диагностическая орбитотомия. На основании морфологического и иммуногистохимического исследования биоптата тканей орбиты был установлен диагноз острого воспалительного процесса, развившегося на фоне урологической инфекции. Массивная противомикробная терапия привела к купированию процесса в орбите. Срок наблюдения за пациентом составил 8 мес. Рецидива процесса в орбите не наблюдается.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, метастаз в орбиту кожной меланомы, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, острое воспаление орбиты (целлюлит)

AN ACUTE INFLAMMATION OF THE ORBIT SIMULATING A METASTASIS IN A PATIENT WITH PRIMARY MULTIPLE MALIGNANT TUMORS

E.E. Grishina

Moscow Ophthalmologic Hospital

We describe a patient with primary multiple malignant tumors who experienced exophthalmos with ophthalmoplegia during two weeks. Data of physical examination were typical for orbital malignant tumor. It was suspected a recurrence of diffuse large B-cell lymphoma with involvement of orbital tissues, so a diagnostic orbitotomy was performed. According to morphological and immunohistochemical evaluations we diagnosed acute inflammation accomplished urological infection. An active antimicrobial therapy leaded to cessation of orbital inflammation. Follow-up period was 8 months and we did not reveal inflammation recurrence.

Key words: primary multiple malignant tumors, orbital metastasis from cutaneous melanoma, Large B-cell lymphoma, acute inflammation of orbit (cellulitis)

Описание клинического случая

Больной К., 66 лет, направлен в Офтальмологическую клиническую больницу с подозрением на рецидив неходжкинской лимфомы с поражением левой орбиты для проведения биопсии орбитальной опухоли. Больной предъявлял жалобы на чувство «распирания» и боли в левой орбите, левосторонний экзофтальм и покраснение левого глаза. Экзофтальм появился две недели назад, быстро нарастал, возникли боли в орбите и диплопия.

Из анамнеза известно, что в 1973 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН у больного удалена кожная меланома правой голени. В настоящее время рецидива меланомы кожи в рубце нет, признаков метастазирования нет.

В 2003 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН была выявлена диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) IV стадии с поражением периферических, забрюшинных лимфоузлов и костного мозга. Получил 6 курсов химиотерапии по схеме CIOP (идарубин 20 мг внутрь, циклофосфан 1400 мг внутривенно, винкристин 2 мг, преднизолон 50 мг внутрь). В настоящее время пациент находится в ремиссии.

В апреле 2006 г. появилась макрогематурия. Пациент прошел обследование в урологической клинике, где был установлен диагноз кисты правой почки, хронического пиелонефрита, хронического цистита.

В конце апреля 2006 г. развился патологический процесс в левой орбите. Госпитализирован в Офтальмологическую клиническую больницу для диагностической

орбитотомии. При поступлении отмечался подъем температуры тела до субфебрильных значений. В общем анализе крови определялся лейкоцитоз до $11,8 \times 10^9/\text{л}$ без изменения лейкоцитарной формулы. В анализе мочи белок 0,6 г%, реакция на кровь +++++. Острота зрения левого глаза снижена до 0,7. Определялся левосторонний экзофтальм в 6 мм со смещением левого глаза вверх, резко затруднена репозиция глаза и ограничена подвижность глаза во всех направлениях. Выраженный отек конъюнктивы сочетался со смешанной инъекцией глаза — так называемый красный хемоз (рис. 1, а). В нижневнутреннем отделе глазного дна были видны косо идущие складки хориоидеи за счет деформации глаза.

При ультразвуковом исследовании в нижневнутреннем отделе орбиты выявлялась «плюс-ткань», сдавливающая глазное яблоко (рис. 2).

На КТ в ретробульбарном пространстве, больше в нижнем и внутреннем отделе орбиты, определялось гомогенное образование с нечеткими границами, выходящее в нижних отделах орбиты за пределы мышечной воронки в наружное хирургическое пространство (рис. 3).

Мы высказали предположение о рецидиве ДВККЛ с поражением тканей орбиты.

Во время диагностической орбитотомии был удален кусочек рыхлой сероватой ткани с наличием сосудов. Каково же было наше удивление, когда при морфологическом исследовании удаленного материала вместо лимфомы была определена измененная доля жировой клет-



Рис. 1. Внешний вид больного до (а) и после (б) лечения

чатки орбиты с расширенными сосудами и периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией! Иммуногистохимическое исследование биоптата также не выявило изменений, характерных для опухоли лимфоидной ткани.

В связи с ухудшением общего состояния и усилением макрогематурии больной был переведен в урологическую клинику с диагнозом «Обострение хронического пиелонефрита, цистит», где он получил курс массивной антибактериальной терапии. На фоне противовоспалительной терапии процесс в левой орбите купирован. Острота зрения улучшилась до 1,0, исчезли хемоз и инъекция глаза, экзофтальм уменьшился с 6 мм до 1 мм, восстановилась подвижность глаза (см. рис. 1, б).

После окончания лечения мы наблюдали больного в течение 8 мес. Рецидива орбитального процесса не отмечено.

Таким образом, вопреки нашим ожиданиям у данного пациента изменения в орбите оказались не опухолевого, а воспалительного характера.

На основании жалоб на быстрое развитие экзофтальма, боли в левой орбите и диплопию, данных офтальмологического обследования, КТ, морфологического и иммуногистохимического исследования биоптата тканей орбиты был установлен диагноз острого воспаления левой орбиты по типу целлюлита. В пользу этого диагноза говорит выраженный эффект противовоспалительной терапии.

Обсуждение

Хорошо известна возможность развития у одного больного нескольких злокачественных опухолей по типу первично-множественных злокачественных опухолей, одной из которых является неходжкинская лимфома (НХЛ) [1]. В литературе описаны случаи возникновения солидной опухоли спустя несколько лет после химиотерапии НХЛ [2–4]. Возможно синхронное развитие ДВККЛ и солидной опухоли, в частности рака почки [5]. Наконец, известны случаи, как у нашего пациента, появления гемобластоza спустя годы после лечения солидной

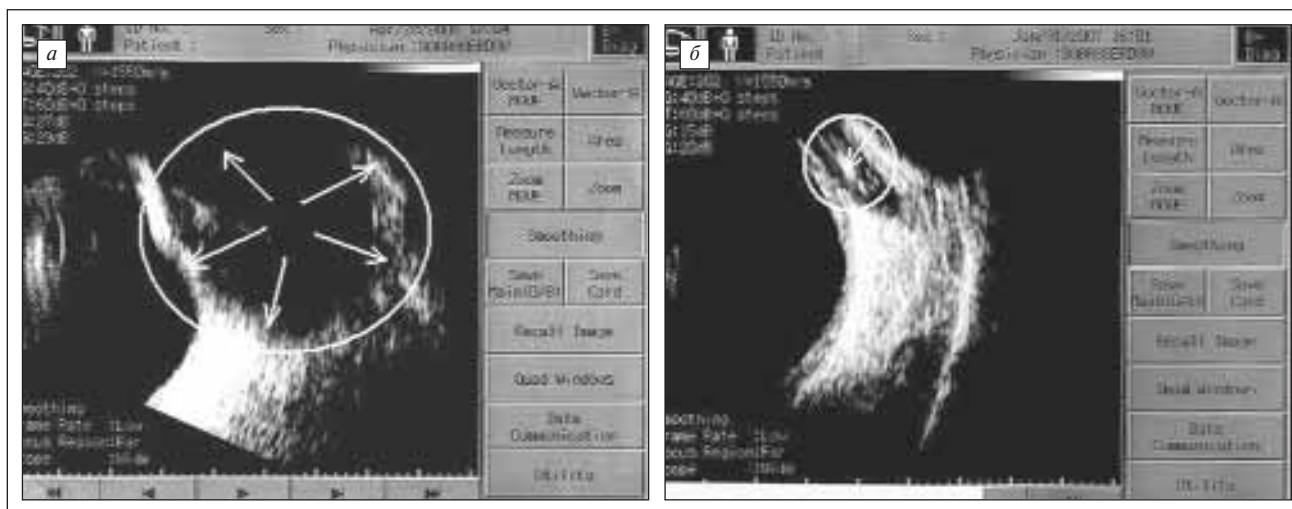


Рис. 2. УЗИ орбиты до (а) и после (б) лечения. Стрелками указана «плюс-ткань»

опухоли. Так, I. Zanzi и R. Stark [6] описывают развитие НХЛ через 8 лет после радикального удаления рака предстательной железы.

Быстро развивающийся экзофтальм в сочетании с офтальмоплегией, диплопией, снижением остроты зрения, застойными явлениями и болевым синдромом позволяет предположить наличие у пациента злокачественной опухоли орбиты. Среди злокачественных опухолей орбиты преобладают НХЛ. В структуре злокачественных орбитальных опухолей они составляют почти 50%. Второе место с частотой около 15% занимают метастазы солидных опухолей [7]. Логично было бы предположить, что у данного пациента имеется рецидив ДВККЛ IV стадии с вовлечением в процесс тканей орбиты либо метастаз в орбиту кожной меланомы [8, 9].

Среди первичных опухолей, метастазирующих в орбиту, преобладает рак молочной железы. Метастаз в орбиту кожной меланомы развивается редко [10]. Как правило, в орбиту метастазирует кожная меланوما конечностей [11]. К моменту диагностики орбитальной опухоли уже имеется метастатическое поражение различных органов [12], чего не было у нашего пациента. Возможность развития метастаза в орбиту кожной меланомы спустя 30 лет после лечения первичной опухоли также вызывает сомнения.

Диагноз злокачественной лимфомы орбиты при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата не подтвердился. Кроме того, процесс в орбите был купирован без противоопухолевого лечения, только путем проведения антибактериальной терапии.

Быстрое развитие симптомов характерно также для острого воспалительного процесса в тканях орбиты, протекающего по типу целлюлита (разлитое воспаление) или абсцесса. Как правило, воспалению тканей орбиты предшествует синусит. В литературе описаны случаи одонтогенной этиологии целлюлита орбиты [13]. У нашего пациента воспаление тканей орбиты возникло на фоне урологической инфекции.

Заболевание протекает на фоне высокой температуры, сопровождается чувством «распирания» в орбите, головной болью, выраженным отеком, гиперемией



Рис. 3. КТ орбит.

Стрелками указана «плюс-ткань»

и гипертермией кожи век, экзофтальмом, ограничением подвижности глаза [14]. В данном случае мы наблюдали стертую клиническую картину. Воспалительный процесс в орбите у пациента развивался в течение двух недель, а не нескольких дней, как это бывает при целлюлите, и сопровождался лишь субфебрилитетом и незначительным лейкоцитозом. Мы не наблюдали выраженного отека, гиперемии и гипертермии век. Возможно, это связано с изменением иммунного статуса у больных первично-множественными злокачественными опухолями [15].

Мы пришли к заключению, что при обследовании больных первично-множественными опухолями с симптомами орбитальной патологии необходимо иметь в виду возможность развития не только метастатического поражения, но и острого воспаления в орбите. При этом воспалительный процесс может иметь стертую клиническую картину.

Л и т е р а т у р а

1. Eros N., Karolyi Z., Kovacs A. et al. Large B-cell lymphoma of leg in a patient with multiple malignant tumors. Act Dermatol Venerol 2003;83(5):354—7.
2. Konits P.H., Aisner J., Whitacre M., Wiemik P.H. Lung cancer as a complication of prolonged survival in patients with lymphoma. Med Pediatr Oncol 1982;10:331—8.
3. Tokuchi Y., Kamachi M., Hasegawa M. et al Synchronous triple lung cancers after treatment for non-Hodgkin's lymphoma: methachronous quadruple cancer. Intern Med 2003;42:1031—4.
4. Yamada T., Shinohara K., Takeda K. et al. Second lung adenocarcinoma after combination chemotherapy in two patients with primary non-Hodgkin's lymphoma. Jpn J Clin Oncol 2006;29(4):226—8.
5. Mohren M., Essbach U., Franke A. et al Acute myelofibrosis in a patient with

- diffuse large cell non Hodgkin's lymphoma and renal cancer. Leuk Lymphoma 2003;44(9):1603—7.
6. Zanzi I., Stark R. Detection of non-Hodgkin's lymphoma by capromab pentetide scintigraphy (ProstaScint) in a patient with prostate carcinoma. Urology 2002;60(3):514.
7. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Бровкиной. 2002.
8. Гришина Е.Е. Злокачественные лимфомы орбиты. Диагностика и лечение с позиции офтальмолога. Клин офтальмол 2006;7(1):14—6.
9. Patel K.S., Bomanji J., Thomas J.M. Metastatic melanoma of the orbit. A case report. Aust N Z J Surg 1991;61(7):545—7.
10. Гришина Е.Е. Метастатическое поражение органа зрения. Клин

- офтальмол 2001;2(1):15—7.
11. Liarikos S., Ravidis A.D., Roumeliotis A., Angelopoulos A.P. Secondary orbital melanomas: analysis of 15 cases. J Craniomaxillofac Surg 2000;28(3):148—52.
12. Orcutt J.C., Char D.H. Melanoma metastatic to the orbit. Ophthalmology 1988;95(8):1033—7.
13. Blake F.A., Siegert J., Wedl J. The acute orbit: etiology, diagnosis and therapy. J Oral Maxillofac Surg 2006;64(1):87—93.
14. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. М.; 1993.
15. Chang W.C., Sheu B. C., Chen R.C. et al. Depressed host immunity in a case of metachronous primary uterine papillary serous carcinoma and non Hodgkin's lymphoma. Int J Gynecol Cancer 2004;14(5):1030.

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Т.Р. Алексеева

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Изучены и проанализированы рентгенологические признаки неопухолевого поражения легочной ткани, вызванного бактериями и грибами, возникающего на разных этапах течения опухолевого заболевания, у 98 больных гемобластозами, лечившихся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1999 по 2005 г.

Полученные данные свидетельствуют, что для каждого возбудителя имеются значимые рентгеносемиотические признаки. Специфичным для кандидозного поражения легочной ткани являлось наличие в фокусе или инфильтрате участка деструкции, который имеет ячеистую структуру, напоминающую губку. Для инвазивного легочного аспергиллеза характерно наличие полостных образований. Типичным признаком пневмоцистной пневмонии являлось наличие уплотнений преимущественно в средних и нижних отделах легких с обеих сторон в виде различных размеров зон «матового стекла» с нечеткими контурами и фокусов безвоздушной легочной ткани в субплевральных отделах.

Ключевые слова: гемобластоzy, пневмония, туберкулез, аспергиллез, кандидоз, пневмоцистоз, лучевая диагностика

RADIOLOGIC DIAGNOSIS OF PULMONARY INFECTION LESIONS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

T.R. Alekseeva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Radiological findings were evaluated in 98 patients (pts) with hematologic malignancies treated in Cancer Research Center between 1999 and 2005. We analysed radiological evidences of nonmalignant pulmonary lesions caused by bacteria and fungi at different stages of tumors.

Obtained data shows specified radiological signs typical for every infective agent. The area of destruction with honeycomb changes (like sponge) inside focus or infiltration is the distinctive feature of pulmonary candidiasis. Lung cavities are the signs of pulmonary aspergillosis. The typical symptom of *Pneumocystis carinii* pneumonia is bilateral subpleural lung infiltrations predominantly in the middle or lower lobes looks like different size areas of "ground-glass" with noncontrast boundary and airless foci of lung tissue.

Keywords: hematologic malignancies, pneumonia, tuberculosis, aspergillosis, candidiasis, *Pneumocystis carinii* pneumonia, radiologic diagnosis

Диагностика неопухолевых поражений легочной ткани у больных гемобластозами является одной из серьезных проблем современной онкологии. Онкогематология объединила различные опухолевые заболевания кроветворной системы: лейкозы, лимфому Ходжкина и гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных опухолей — неходжкинских лимфом (НХЛ). При злокачественных лимфомах в процесс могут вовлекаться не только лимфоидная ткань, но и любые экстранодальные структуры.

Поражение легочной ткани при злокачественных лимфомах, возникшее при генерализации опухолевого процесса, носит специфический характер. Неспецифические изменения в легких развиваются в результате присоединения вторичной инфекции в виде пневмоний, микозов и туберкулеза.

Широкое внедрение в клиническую практику новых медицинских технологий (трансплантации костного мозга, высокодозной химиотерапии) способствует возникновению иммуносупрессивных состояний у больных. Важным предрасполагающим фактором в развитии инфекционных осложнений у больных гемобластозами является также нейтропения, обусловленная как самим заболеванием, так и цитостатической терапией. Чем длиннее период нейтропении, тем выше риск развития инфекции [1]. Сложности диагностики воспалительных процессов в легочной ткани обусловлены агранулоцитозом [2, 3], когда пневмония протекает без нейтрофильной инфильтрации легочной ткани.

Клинические признаки грибковых инфекций, возникающих у иммунокомпрометированных пациентов, неспецифичны. Рентгенологические и компьютерно-томографические признаки инвазивных микозов также недостаточно специфичны [4]. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что клинко-патологические проявления пневмонии зависят от возбудителя, иммунного статуса организма, морфологических особенностей воспалительной реакции и объема поражения легочной ткани [5]. Кроме того, доказаны существенные преимущества компьютерной томографии (КТ) в выявлении и дифференциальной диагностике инфекционных поражений легочной ткани по сравнению с рентгенологическим исследованием [6]. Частота ложноотрицательных результатов рентгенологического исследования достигает 68,4% [7].

Разнообразие рентгенологических проявлений инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных больных порой вызывает непреодолимые трудности в их интерпретации [8—10]. КТ, дополненная методикой высокого разрешения, повышает эффективность лучевых методов и улучшает достоверность распознавания опухолевых и неопухолевых поражений легких, появляющихся у больных в процессе лечения [11, 12].

Широкое внедрение в клиническую практику рентгеновской КТ значительно повысило качество и количество получаемой диагностической информации. Однако эффективность лучевой диагностики опухолевых и воспалительных процессов легких различной при-

роды остается недостаточной. Частота диагностических ошибок сегодня достигает 28,0% [7], что является еще одним фактором, требующим всестороннего изучения указанной проблемы.

Материалы и методы

В основу нашей работы положены данные, полученные при комплексном клиничко-рентгенологическом обследовании 98 больных гемобластозами, лечившихся в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН в период с 1999 по 2005 г.

С апреля 1999 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина внедрена беспленочная система получения, обработки, передачи и архивирования диагностических изображений (система PACS); созданная коммуникационная сеть с источниками изображений объединила все кабинеты лучевой диагностики исследования органов грудной клетки. Благодаря системе PACS для уточнения локализации, природы патологических образований в легких, состояния трахеобронхиального дерева и внутригрудных лимфатических узлов использовались различные лучевые методы исследования, включающие традиционную рентгенографию, линейную томографию, спиральную (СКТ) и мультиспиральную КТ.

Диагноз устанавливали на основании данных лучевых методов (рентгенологического и СКТ с использованием методики высокого разрешения), клинической картины, результатов бактериологического и морфологического исследования стерильных и нестерильных биосубстратов, полученных при бронхоскопии или трансторакальной пункции.

Результаты

У всех включенных в исследование пациентов было выявлено неспецифическое — неопухолевое поражение легочной ткани, вызванное бактериями и грибами и возникшее на разных этапах течения опухолевого заболевания.

Присоединение вторичной инфекции после курсов полихимиотерапии или высокодозной химиотерапии отмечено в виде бактериальных пневмоний у 8 (8,2%), туберкулеза у 6 (6,1%) и микозов у 84 (85,7%) больных.

Частота возникновения бактериальных пневмоний, осложняющих течение заболевания у больных гемобластозами в период фебрильной нейтропении, составляет до 22% [13, 14].

При пневмониях рентгенологическая картина характеризовалась односторонним или двусторонним поражением легочной ткани в виде множественных мелких очажков, фокусов инфильтративного уплотнения или интерстициальных изменений.

Очаги уплотнения малой и средней интенсивности с нечетки-

ми контурами определялись на фоне усиленного и деформированного легочного рисунка.

Участки инфильтрации имели неоднородную структуру, неправильную форму, широким основанием обращенную к кортикальным отделам, в ряде случаев определялась реакция прилежащих отделов костальной плевры в виде неравномерного утолщения без накопления выпота в плевральных полостях. При бактериальных пневмониях, вызванных экзотоксинообразующими бактериями (стафилококк, стрептококк), воспалительный процесс сопровождался гнойным расплавлением ткани (рис. 1, а), которое было выявлено только при КТ-исследовании.

Пневмонии ограничивались анатомической единицей легкого: сегментом (см. рис. 1, б) или долей, на фоне инфильтративного уплотнения прослеживались просветы бронхов.

Интерстициальные изменения, установленные при хламидийных пневмониях на ранних этапах, завершались инфильтрацией паренхимы легочной ткани (рис. 2, а). Микроскопически установлено, что в просвете альвеол скапливается серозный или фибриновый экссудат с примесью моноцитов, макрофагов и десквамированных альвеолоцитов, межальвеолярные и междольевые перегородки инфильтрированы моноцитами и нейтрофилами [15].

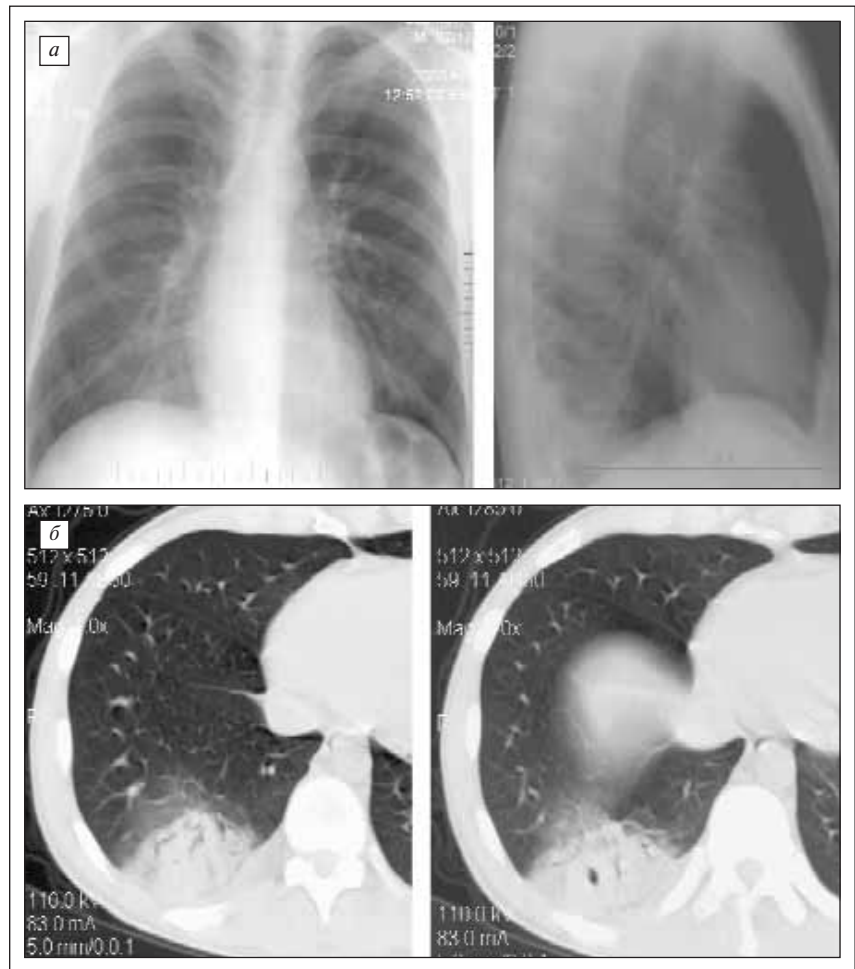


Рис. 1. Больной Б., 24 лет. Лимфома Беркитта. Сенси, вызванный *Staphylococcus aureus*. а — обзорные рентгенограммы. Участок инфильтративного уплотнения в S10 нижней доли правого легкого; б — компьютерные томограммы. Деструктивная пневмония X сегмента нижней доли правого легкого

При КТ-исследовании выявлялись мозаичные участки в нижних долях: неправильной формы различных размеров зоны «матового стекла», снижение прозрачности в пределах сегмента, утолщение междолькового и периваскулярного интерстиция (см. рис. 2, б).

Возникновение туберкулеза у иммунокомпромированных больных было установлено в разные сроки после высокодозной химиотерапии — от 14 до 60 сут и более.

Очаговый туберкулез легких, характеризующийся ограниченным продуктивным воспалением, был как односторонним, так и двусторонним.

Множественные полиморфные очаги с нечеткими и неровными контурами располагались в верхних долях легких с обеих сторон. Крупные очаги имели неоднородную структуру, в некоторых виден просвет бронха. Отмечались утолщение стенок мелких бронхов и повышение плотности легочной ткани за счет перифокального отека.

Так, у больной А. через 60 дней после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток появилась гипертермия, сопровождающаяся ухудшением общего состояния. При контрольном рентгенологическом исследовании диагностирован очаговый туберкулез легких. В верхней доле левого легкого на фоне сетчатой деформации легочного рисунка появились очаги разных размеров и плотности с нечеткими контурами (рис. 3).

Следует отметить, что при туберкулезе легких скитологическая картина не всегда была классической. Трудности в постановке диагноза туберкулеза возникали при появлении множественных полостных образований в легких с тонкими стенками на фоне неизменной ле-

гочной ткани. В отдельных полостях определялись шаровидные массы, что заставило расценить выявленные в легких изменения как проявления аспергиллеза (рис. 4).

Однако при микроскопическом исследовании мокроты больного Р., страдающего лимфомой Ходжкина, были обнаружены микобактерии туберкулеза. На фоне противотуберкулезной терапии отмечена положительная динамика, а в дальнейшем и полная регрессия изменений в легких.

В последние десятилетия отмечается нарастание частоты оппортунистических микозов. К ним относится группа микозов, вызываемых условно-патогенными грибами из родов *Aspergillus*, *Candida* и др. [16]. Микотическое поражение легочной ткани установлено нами у 84 больных. Оно было обусловлено дрожжевыми грибами рода *Candida* в 51,3% (43) наблюдений, плесневыми грибами *Aspergillus spp.* в 14,3% (12) и *Pneumocystis carinii* в 8,3% (7). У 22 (26,1%) больных диагноз грибкового поражения легочной ткани поставлен на основании результатов лучевых методов диагностики.

Рентгенологические признаки поражения легочной ткани имели характерные особенности и зависели от вида возбудителя.

На основании анализа клинической картины, результатов лучевых методов исследования, морфологического и бактериологического исследований нами выделен аллергический кандидоз в 9,3% наблюдений, бронхолегочный неинвазивный кандидоз в 9,3% и бронхолегочный инвазивный кандидоз в 81,4%.

Аллергический кандидоз проявился развитием гиперчувствительного альвеолита у четырех пациентов на фоне кандидемии и выраженной нейтропении. Гиперчувствительный альвеолит — это диффузное поражение ткани легких, возникающее в результате аллергической реакции легочной ткани на грибы.

На характер реакции иммунной системы влияют интенсивность воздействия патологического агента, индивидуальная иммунологическая реактивность. Иммунные комплексы, образующиеся в организме, повреждают ткань, развивается сенсибилизация, нарушается равновесие между реактивностью различных субпопуляций Т-лимфоцитов и другими клетками, возникает диффузное поражение легочной ткани с развитием интерстициального фиброза [17, 18].

В острой стадии происходит повреждение микроциркуляторного русла легких, развивается внутриклеточный и интерстициальный отек преимущественно междольковых перегородок, повреждаются эндотелиальные клетки кровеносных капилляров и, возможно, альвеолярный эпителий.

Среди основных клинических признаков отмечены прогрессирую-

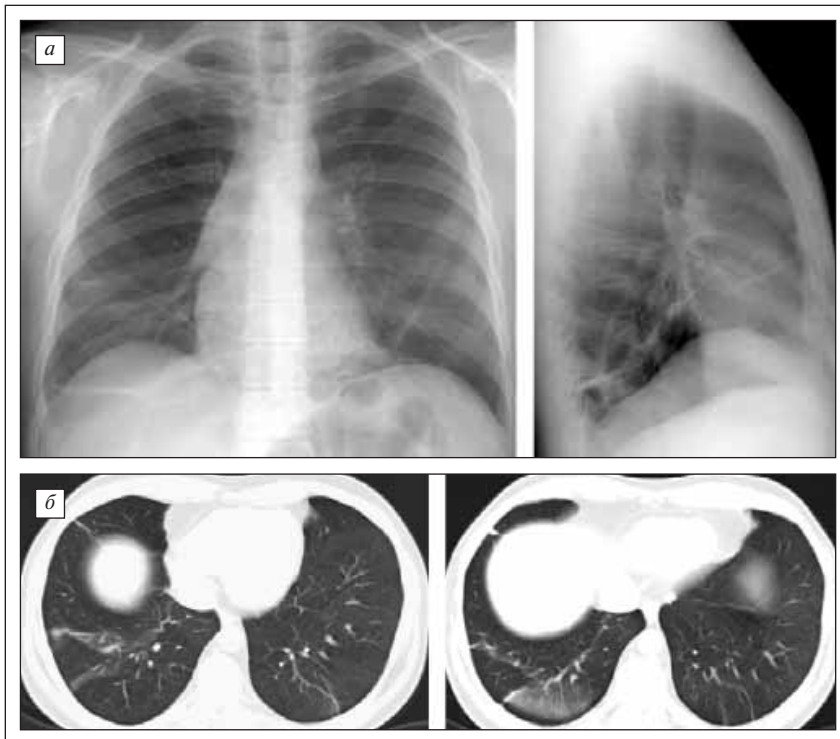


Рис. 2. Больной Н. НХЛ. Хламидийная пневмония.

а — обзорные рентгенограммы. Усиление и деформация легочного рисунка в средней доле и нижних долях с обеих сторон. Грубые лентовидные утолщения висцеральной плевры; б — компьютерные томограммы. Неправильной формы участки «матового стекла» в нижней доле правого легкого, утолщение междолькового и периваскулярного интерстиция

шая одышка и приступы кашля со скудной мокротой.

При рентгенологическом исследовании выявлялись снижение прозрачности легочной ткани, диффузное изменение легочного рисунка, выражающееся в его усилении и мелкосетчатой деформации во всех отделах. На этом фоне определялись мелкие очаговоподобные уплотнения. Для уточнения характера обнаруженных изменений больным выполняли КТ-исследование (рис. 5), которое позволило выявить отек внутридолькового интерстиция, уплотнение интерстиция вокруг бронхиол и мелких бронхов, массивные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», мелкие хаотично расположенные гранулемы с нечеткими контурами.

Следует отметить, что при несоответствии рентгенологических изменений и клинической картины заболевания, сопровождающейся выраженной одышкой, необходимо безотлагательное проведение КТ-исследования, так как от правильной интерпретации выявленных патологических изменений легочной ткани зависит выбор дальнейшей тактики лечения.

Неинвазивная форма бронхолегочного кандидоза, установленная у четырех больных, характеризовалась ростом грибов в распадающейся первичной опухоли (рис. 6) и в просвете бронха (рис. 7), что сопровождалось нарушением вентиляции в дистальнее расположенном участке легкого.

При инвазивном бронхолегочном кандидозе, установленном у 35 пациентов, нами выделены очаговая, узловая, инфильтративная и диссеминированная формы поражения легочной ткани.

При очаговой форме инвазивного кандидоза, установленной в 38,2% случаев, выявлялись хаотично расположенные интенсивные очаги, размеры которых не превышали 2,0 см, более крупные из них имели неоднородную структуру и нечеткие контуры (рис. 8).

При узловой форме инвазивного бронхолегочного кандидоза, выявленной в 44,2% случаев, отмечалось формирование (преимущественно в субплевральных отделах легких) различных размеров фокусов выраженной интенсивности,

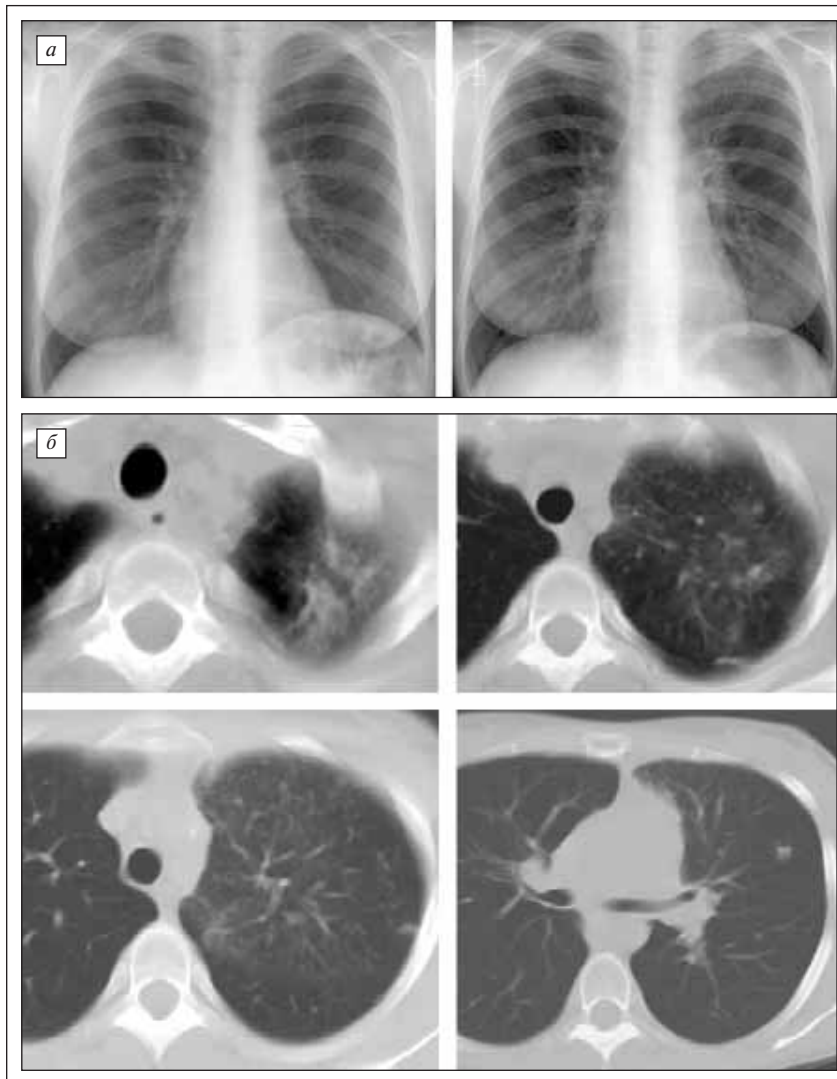


Рис. 3. Больная А. Лимфома Ходжкина. Очаговый туберкулез.

а — обзорные рентгенограммы с интервалом 1 мес. В левом легком на фоне усиленного рисунка появились мелкие очаги уплотнения; б — серия компьютерных томограмм. На фоне усиленного легочного рисунка сетчатого характера — множественные полиморфные очаги

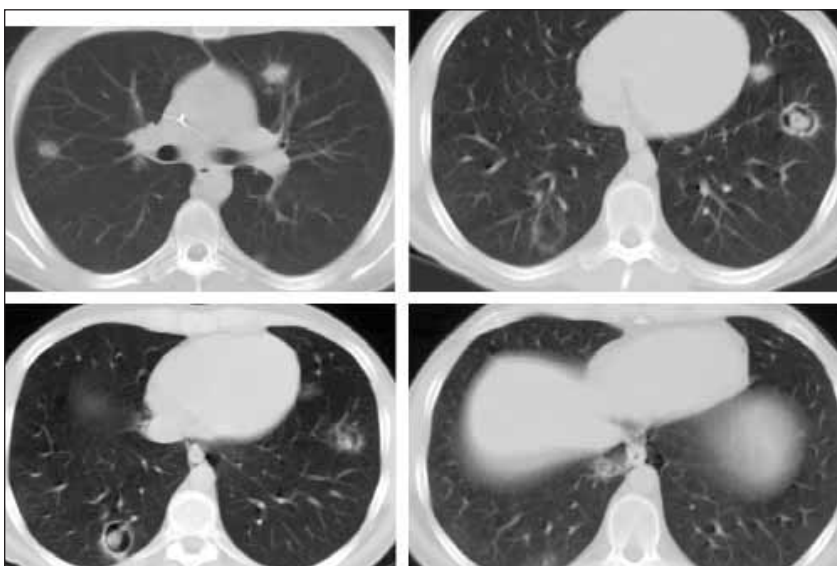


Рис. 4. Больной Р. Лимфома Ходжкина. В легочной ткани — полостные образования с шаровидным уплотнением внутри

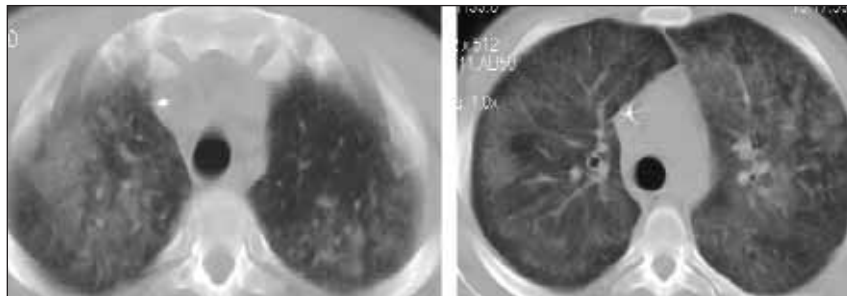


Рис. 5. Больной Т. НХЛ. Компьютерные томограммы. Массивные зоны «матового стекла»

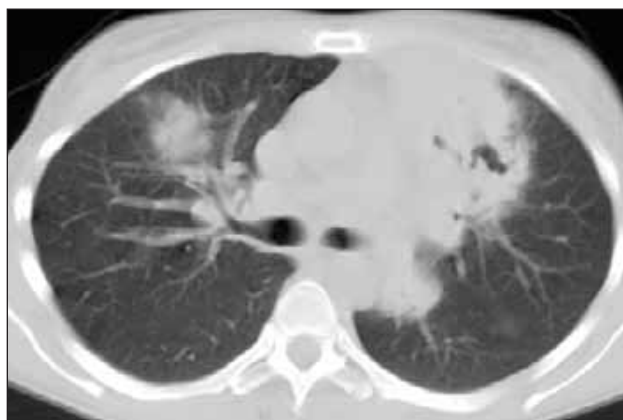


Рис. 6. Больной С. Лимфома Ходжкина. Неинвазивный кандидоз. Компьютерная томограмма. В толще опухоли появилась неправильной формы полость деструкции

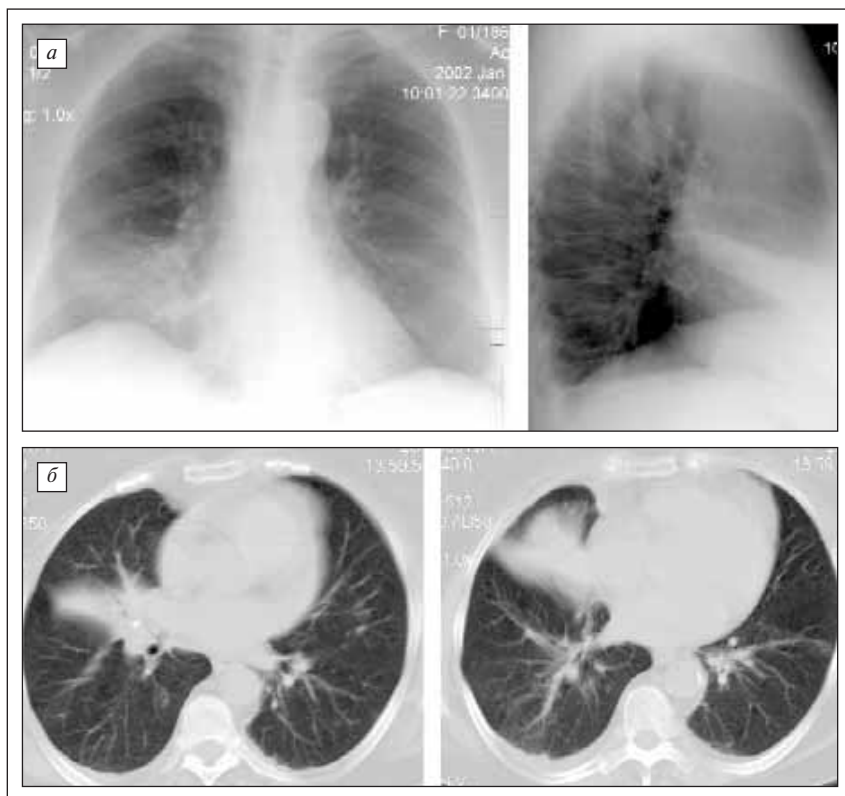


Рис. 7. Больной А. НХЛ. Неинвазивный кандидоз. а — обзорные рентгенограммы. Ателектаз средней доли; б — компьютерные томограммы. Неравномерное сужение просвета среднедолевого бронха. Ателектаз S4

с четкими наружными контурами неоднородной структуры с очагами деструкции в толще. Выявленные фокусы имели треугольную или неправильную форму, широким основанием прилежали к плевре, которая была неравномерно утолщена. Окружающая легочная ткань не изменена (рис. 9).

При инфильтративной форме инвазивного бронхолегочного кандидоза, установленной в 8,8% наблюдений, кандидозная пневмония проявилась участком инфильтративного уплотнения, на фоне которого выявлялись неправильной формы ячеистой структуры фокусы распада легочной ткани (рис. 10).

Диссеминированное поражение легочной ткани при инвазивном бронхолегочном кандидозе установлено у 8,8% пациентов, оно сопровождалось появлением множественных хаотично расположенных мелких интенсивных очажков с нечеткими контурами, не сливающихся между собой (рис. 11).

Другой оппортунистический микоз — аспергиллез, вызванный плесневыми грибами *Aspergillus spp.*, установлен в 14,3% (12) наблюдений. При инвазивном аспергиллезе рентгенологически нами выделено 2 формы поражения легочной ткани: полостная в 91,7% случаев и диссеминированная в 8,3%.

При полостной форме инвазивного аспергиллеза определялись разнокалиберные (диаметром 0,8—4,5 см) единичные (рис. 12) или множественные полостные образования, связанные с сосудами, имеющие внутри пристеночные шаровидные массы, окруженные полумесяцем. Отмечалось неравномерное утолщение стенок полостей на ограниченном участке или по всему периметру (рис. 13). Иногда выявлялись симптом «ореола» вокруг полостных образований и реакция прилежащих отделов плевры.

Следует отметить, что во всех наблюдениях полостные образования — аспергиллемы появлялись в неизменной ранее легочной ткани.

Нами отмечено, что независимо от формы поражения при инвазивном аспергиллезе информативным признаком являлось наличие полостных образований.

Еще один вид воспаления, который с 1988 г. отнесен к микозам, пневмоцистная пневмония, был установлен у 7 больных. Возбудителем пневмоцистной пневмонии является *Pneumocystis carinii*.

Основным клиническим проявлением пневмоцистной пневмонии служила прогрессирующая дыхательная недостаточность, иногда

наблюдались лихорадка, кашель, которые возникали в сроки от 15 до 60 дней после проведения химиотерапевтического лечения или в течение 100 дней после высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Рентгенологические проявления зависят от патоморфологических изменений, которые характеризуются двумя особенностями: заполнением альвеол, бронхиол и мелких бронхов пенистым экссудатом (скопления микроорганизмов) и пролиферативными процессами в межальвеолярных перегородках. При морфологическом исследовании легкие при пневмоцистной пневмонии «резиновой» плотности, безвоздушные, не спадаются, на разрезе — фиолетового или серо-красного цвета, при надавливании стекает слизистая кровянистая масса [19].

При рентгенологическом исследовании отмечалось снижение воздушности легочной ткани, сопровождающееся усилением легочного рисунка в нижних отделах с обеих сторон и появлением участков уплотнения легочной ткани без четких контуров. При КТ-исследовании выявлялись различных размеров участки «матового стекла» с нечеткими контурами, отмечалось

палительных процессов в легких, возникших на фоне лечения у 98 больных гемобластозами, показал, что воспалительные изменения были представлены пневмониями, туберкулезом и микозами. Диагноз туберкулеза нередко исключался тогда, когда клиничко-рентгенологические данные позволяли предположить, прежде всего, туберкулез, и наоборот, устанавливался в тех случаях, когда о нем и не думали. Поэтому необходимо изучение биосубстратов для уточнения природы выявленной патологии, включающее 3-кратное микроскопическое исследование мокроты, ПЦР крови и мокроты на выявление ДНК микобактерий туберкулеза, ИФА крови на противотуберку-

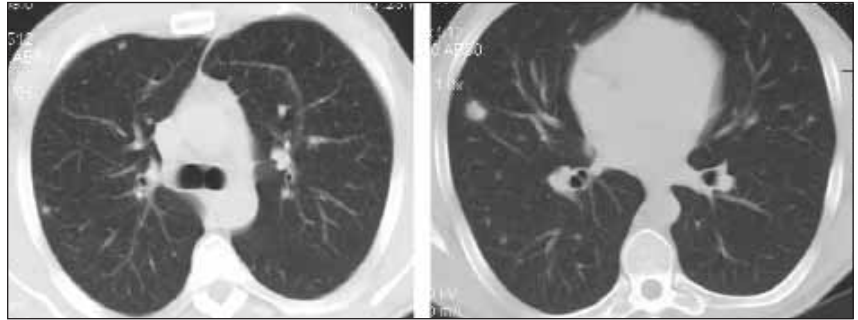


Рис. 8. Больной С. Лимфома Ходжкина.

Компьютерные томограммы. В легочной ткани — хаотично расположенные очаги округлой формы выраженной интенсивности с четкими контурами. У более крупных очагов контуры нечеткие за счет единичных коротких тяжей. Окружающая легочная ткань не изменена

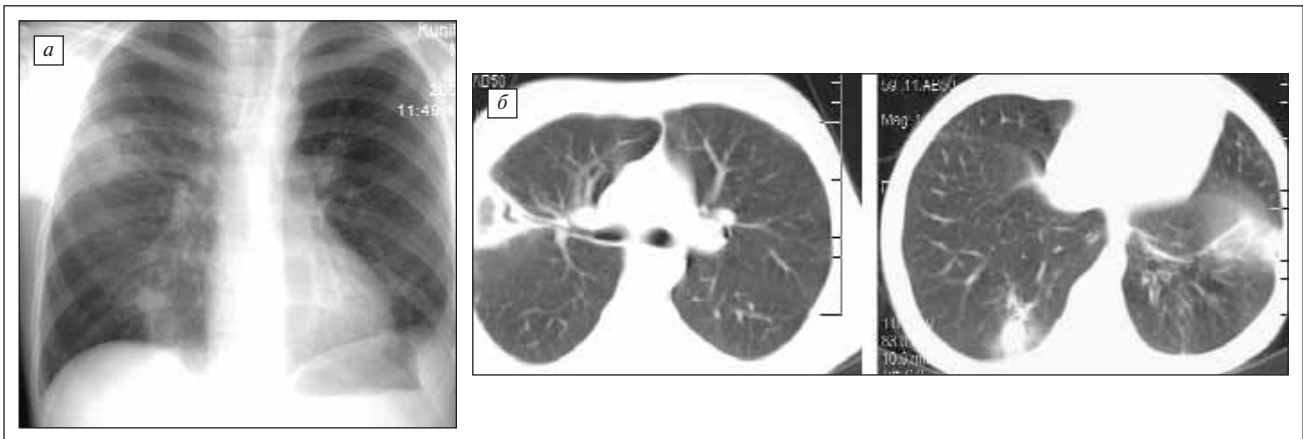


Рис. 9. Больной К. Лимфома Беркитта. Инвазивный кандидоз.

а — обзорная рентгенограмма. В легких — различных размеров фокусы уплотнения с нечеткими контурами; *б* — компьютерные томограммы. Субплеврально расположенные треугольной формы фокусы уплотнения неоднородной структуры

утолщение внутридолькового и междолькового интерстиция. На фоне «матового стекла» прослеживались сосуды, сегментарные и субсегментарные бронхи. В субплевральных отделах определялись более плотные фокусы безвоздушной легочной ткани (рис. 14).

В ряде случаев отмечалось сочетание пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмонии.

Заключение

Анализ нашего материала, включающий оценку клиничко-рентгенологических особенностей вос-

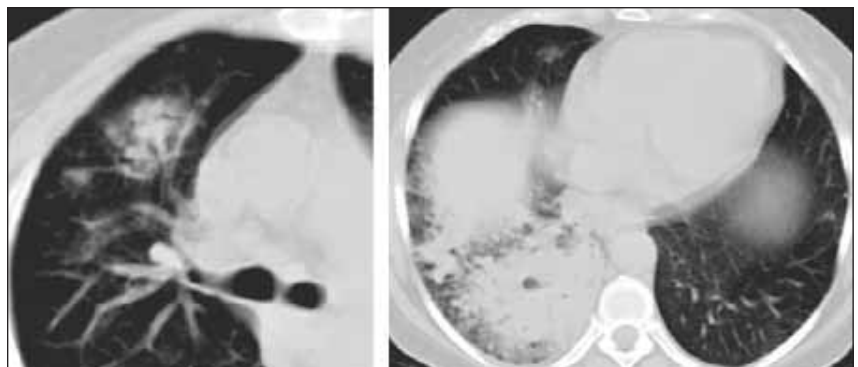


Рис. 10. Больной И. Лимфома Ходжкина. Инвазивный кандидоз.

Компьютерные томограммы. Инфильтративная форма инвазивного кандидоза — кандидозная пневмония

лезные антитела. Ошибки в интерпретации возникших изменений в легких (установление диагноза опухолевого поражения) влекут за собой назначение химиотерапевтического лечения и, как следствие, прогрессирование туберкулезного процесса.

При изучении рентгенологических проявлений оппортунистических микозов нами выделены значимые

рентгеносемиотические признаки, характерные для каждого возбудителя. Это явилось основанием в 26,2% наблюдений установить диагноз инвазивного микоза только по данным лучевых методов, назначение антифунгальной терапии в этих случаях дало положительный эффект.

Нами установлены виды бронхолегочного кандидоза: аллергический бронхолегочный кандидоз, про-

явившийся гиперчувствительным альвеолитом, неинвазивный и инвазивный бронхолегочный кандидоз, при котором выделены очаговая, узловая, инфильтративная и диссеминированная формы поражения легочной ткани.

Согласно нашим исследованиям, наиболее информативным рентгенодиагностическим признаком при выделенных формах инвазивного кандидоза можно считать наличие деструкции легочной ткани ячеистой структуры, напоминающей губку.

В отличие от очагового туберкулеза легких при инвазивном очаговом кандидозе легких нет преимущественной локализации в верхней доле, полиморфизма очагов и отсева их по периферии, склонности к слиянию, изменения легочного рисунка в окружающей легочной ткани.

При узловой форме кандидоза в отличие от бактериальной пневмонии нет перифокального отека, деструкция ячеистой структуры напоминает губку, в полости нет горизонтального уровня жидкости.

При неинвазивной форме кандидоза конидии росли в распадающихся опухолях или в просвете бронха и по его поверхности, вызывая нарушение вентиляции в дистальнее расположенных участках легкого.

Для другого оппортунистического микоза — аспергиллеза легких — наиболее информативным рентгенологическим признаком являлось наличие полостных образований. Разнокалиберные (диаметр 0,8—4,5 см) единичные или множественные полостные образования с пристеночными шаровидными массами внутри, окруженные полумесяцем и «ореолом» вокруг, развивались в неизменной легочной ткани. Стенки полостей были неравномерно утолщены на ограниченном участке или по всему периметру. В ряде случаев имела место реакция прилежащей плевры.

Согласно нашим исследованиям, типичным рентгенологическим признаком пневмоцистной пневмо-

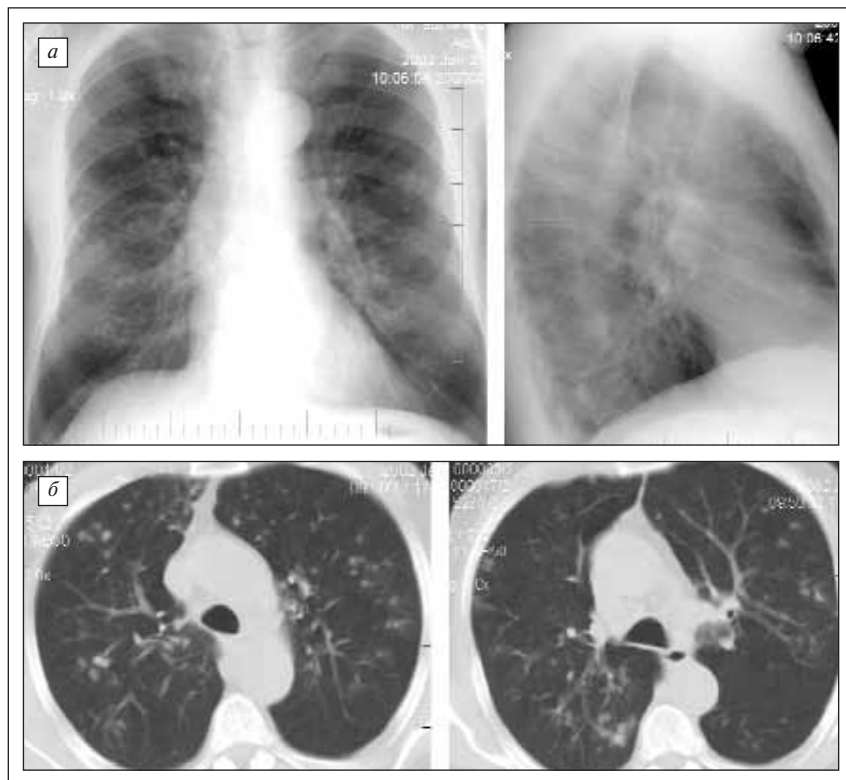


Рис. 11. Больной С. Хронический лимфолейкоз. Инвазивный кандидоз.
а — обзорные рентгенограммы. Диссеминированное поражение легочной ткани;
б — компьютерные томограммы. Диссеминированная форма инвазивного кандидоза. Множественные хаотично расположенные мелкие очаги уплотнения и более крупные с нечеткими контурами

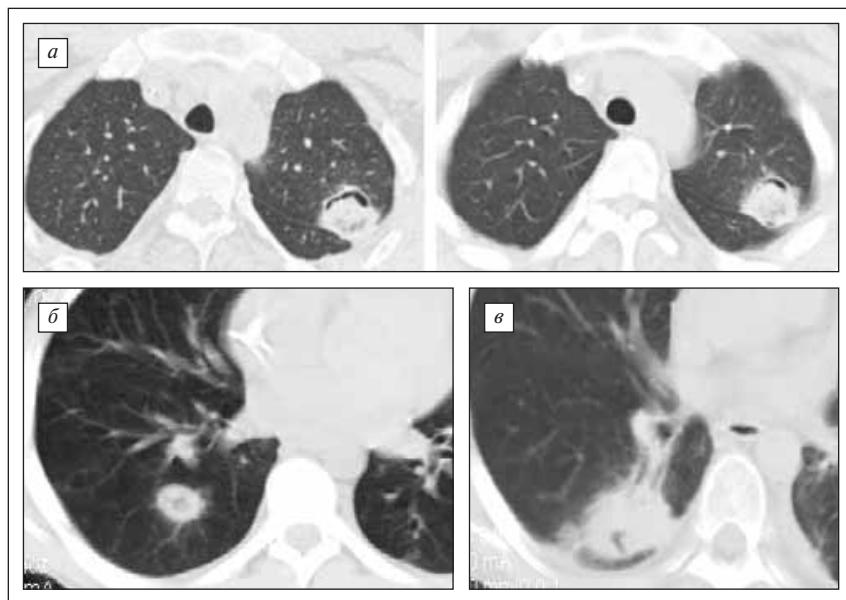


Рис. 12. Инвазивный аспергиллез. Компьютерные томограммы.
а — аспергиллема (больной Г., лимфома Ходжкина);
б, в — аспергиллемы, симптом «ореола» (б: больной К., НХЛ; в: больной В., НХЛ)

нии на ранних этапах являлось наличие уплотнений легочной ткани, обусловленных снижением ее воздушности, преимущественно в средних и нижних отделах легких с обеих сторон в виде различных размеров зон «матового стекла» с нечеткими контурами. В субплевральных отделах определялись более плотные фокусы безвоздушной легочной ткани.

Трудности выявления неопухолевой патологии у иммунокомпрометированных больных объясняются слабо выраженной нейтрофильной инфильтрацией легочной ткани (ложноотрицательные результаты рентгенологического исследования наблюдались в 68,4% случаев).

В период фебрильной нейтропении проведение контрольного рентгенологического исследования с короткими промежутками (1—2 дня) способствовало выявлению изменений легочного рисунка на ограниченном участке. Дополнительное применение КТ-исследования в стандартном режиме с последующим использованием методики высокого разрешения позволяло уточнить характер выявленной патологии.

По данным Н.Н. Клишко [20], эффективность лечения инвазивных микозов зависит от времени начала терапии. Поэтому представляются актуальными раннее выявление и уточнение характера поражений легочной ткани лучевыми методами. В сомнительных случаях желательно высказать предположение о возникновении грибкового поражения легочной ткани на основании лучевых методов, что позволило бы скорректировать проводимое лечение.

Как показали наши исследования, при возникновении поражения легочной ткани у больных гемобластозами только комплексное применение лучевых методов позволяет повысить точность диагностики до 96,9% и специфичность до 62,5%.

Предсказательная ценность положительного теста при рентгенологическом исследовании составила 93,1%, при СКТ — 96,8%, а предсказательная ценность отрицательного теста — 11,5 и 100% соответственно.

Использование нами системы PACS для диагностики заболеваний легких позволило сократить сроки обследования, в 96,7% случаев способствовало уточнению характера возникшей патологии. Однако иногда лучевые методы позволяют лишь заподозрить ту или иную этиологию легочного поражения. Для окончательной верификации требуется бактериологическое, цитологическое или гистологическое исследование биологических субстратов.

Поражение легочной ткани у больных гемобластозами может быть обусловлено присоединением инфекционных осложнений в виде бактериальных пневмоний, туберкулеза и микозов. При диагностике туберкулеза результаты лучевых методов обязательно должны быть подтверждены лабораторными исследованиями биосубстратов.

В настоящее время адекватное современное обследование больных с лихорадкой неясного генеза должно включать проведение КТ-исследования органов грудной клетки в стандартном режиме с последующим применением методики высокого разрешения.

Своевременная диагностика инфекционных поражений легочной ткани способствует раннему лечению и снижению количества осложнений, а значит, повышению эффективности лечения основного заболевания и улучшению его прогноза.

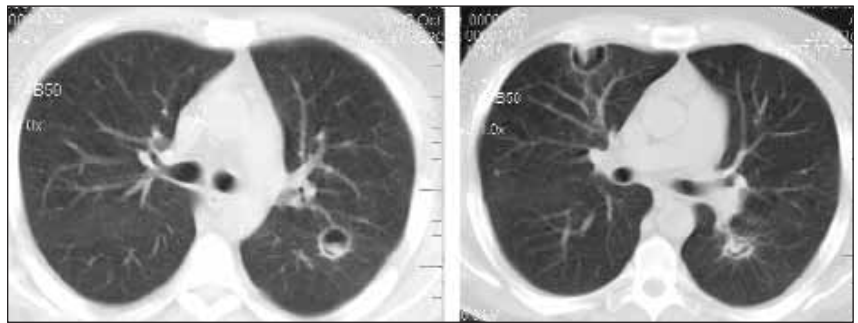


Рис. 13. Больной Т. Лимфома Ходжкина. Компьютерные томограммы. Множественные полостные образования с массой мицелия внутри

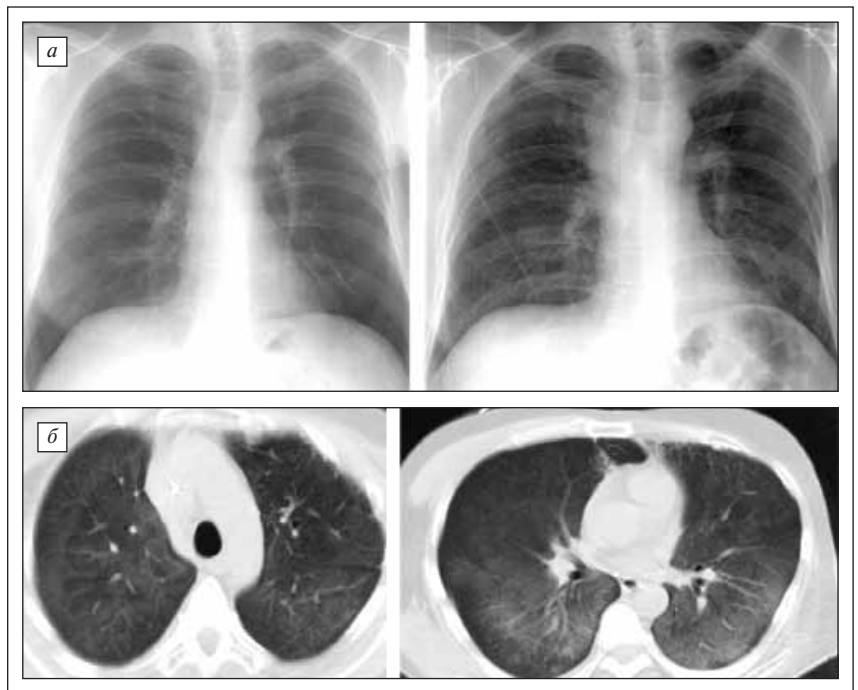


Рис. 14. Больной М. Множественная миелома. а — обзорные рентгенограммы с интервалом 3 нед. В средостении — увеличенные лимфатические узлы. В нижних отделах легких рисунок усилен, малоинтенсивные участки уплотнения легочной ткани; б — компьютерные томограммы. Участки диффузного уплотнения легочной ткани типа «матового стекла» и плотные фокусы безвоздушной легочной ткани

Л и т е р а т у р а

1. Толли Р. Нейтропения. В кн.: Секреты гематологии и онкологии. Мари Э. Вуд, Пол А. Банн. 1997. с. 134—7.
2. Gruson D., Hilbert G., Boiron J.M. et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients. Eur Resp J 1999;13:883—7.
3. Ninane V. Radiological and invasive diagnosis in the detection of pneumonia in febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2000;16:91—2.
4. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. С.-Пб.; 2004. с. 40—4.
5. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Пневмония. В кн.: Патологическая анатомия легких. Под ред. А.Г. Чучалина. М.; 2004. с. 26.
6. Webb W.R., Muller N.L., Naidich D.P. High-resolution CT of the lung. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, Lippincott Williams & Wilking; 2001. p. 259—355.
7. Алексеева Т.Р. Дифференциальная диагностика опухолей и диссеминированных процессов легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
8. Алексеева Т.Р. Возможности лучевой диагностики поражения легких у онко-

- гематологических больных. III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 25—28 мая 2004 г. с. 336.
9. Brown M.J., Worthy S.A., Flint J.D. et al. Invasive aspergillosis in the immunocompromised host: utility of computed tomography and bronchoalveolar lavage. Clin Radiol 1998;53:255—7.
10. Yousem S.A. The histological spectrum of chronic necrotizing forms of pulmonary aspergillosis. Hum Pathol 1997;28:650—6.
11. Абович Ю.А. Компьютерная томография высокого разрешения в дифференциальной диагностике интерстициальных пневмоний. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
12. Weber C.K., Friedrich J.M., Merkle E. et al. Reversible metastatic pulmonary calcification in a patient with multiple myeloma. Ann Haematol 1996;72:329—32.
13. Иванова Л.Ф., Дмитриева Н.В., Багирова Н.С., Дурнов Л.А. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у онкологических больных. Инфекции и антимикробная терапия 2001;(4):109—11.
14. Rossini F., Verga M., Pioltelli P. et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukaemia receiving

- first induction therapy with anthracycline-containing regimes. Haematologica 2000;85:1255—60.
15. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Пневмония. В кн.: Патологическая анатомия легких. Под ред. А.Г. Чучалина. М.; 2004. с. 31.
16. Елинов Н.П. Возбудители оппортунистических микозов. В кн.: Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. Под ред. Л.П. Борисовой. М.; 2002. с. 671—8.
17. Бергман К. Экзогенный аллергический альвеолит. В кн.: Диссеминированные процессы в легких. Под ред. Н.В. Путова. М.; 1984. с. 106—27.
18. Ерохин В.В., Гедымин Л.Е., Лепеха Л.Н., Двораковская И.В. Экзогенный аллергический альвеолит. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. М., Медицина; 2000. с. 393—7.
19. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Пневмония. В кн.: Патологическая анатомия легких. Под ред. А.Г. Чучалина. М.; 2004. с. 35.
20. Климко Н.Н. Диагностика и лечение кандидемии и острого диссеминированного кандидоза. Инфекция и антибактериальная терапия. Consilium Medicum. 2002;4(1):30—6.

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

1. Статьи, направляемые в журнал «Онкогематология», должны быть представлены на CD-носителях (дисках — электронная версия) с распечаткой на бумаге в одном экземпляре 14-м шрифтом. Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте: info@abvpress.ru. При этом не забудьте указать название журнала.
2. Желательно везде гены писать курсивом, белки — обычным шрифтом.
3. К статьям, содержащим собственные данные (это относится и к описаниям случаев), должны быть приложены резюме на русском и желательно на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы и указаны ключевые слова.
4. В выходных данных следует указать: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, название учреждения, город. В конце статьи обязательно следует дать контактные телефоны, адрес электронной почты и Ф.И.О. авторов.
5. Во всех статьях желательно перевести на английский язык название и обязательно написать по-английски фамилии всех авторов и название учреждения, из которого статья выходит.
6. Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.
7. Электронный вариант рисунков должен быть выполнен в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Векторные иллюстрации — в формате EPS Adobe Illustrator 7.0 — 10.0 (но не MS PowerPoint или MS Excel). Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписи. Если рисунки представляются только в электронном варианте, подписи к ним обязательно должны быть даны либо при каждом рисунке, либо на отдельном листе.

8. Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.
9. Список литературы приводится в порядке цитирования. Для каждого источника необходимо указать: Ф.И.О. авторов (если авторов не более четырех, то перечислить все их фамилии. Если более четырех, следует указать фамилии и инициалы трех первых авторов, а вместо перечисления остальных ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском текстах). Также обязательно следует дать название книги или статьи, название журнала, год, том и номер выпуска (для книги — место издания, название издательства, год).
10. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи при употреблении в первый раз должны быть полностью расшифрованы.
11. Все ссылки печатаются в квадратных скобках
12. Все замечания, пожелания и предложения по тексту статьи, сделанные членами редколлегии или рецензентами, будут сообщены автору. После внесения автором необходимой правки статья снова будет просмотрена членом редколлегии и, если это будет необходимо, снова будет сообщено автору о сделанных замечаниях. Никакой правки без ведома автора вноситься не будет.

Журнал «Онкогематология» приглашает всех к активному сотрудничеству.

Связываться можно с любым из следующих членов редколлегии (по всем вопросам, кроме отправления статей):

главный редактор — Майя Александровна Волкова.

Телефон: 324-28-24, электронный адрес: volkova@orc.ru;

заместитель главного редактора — Евгений Александрович Османов.
Телефон: 324-28-14;

ответственный секретарь — Антон Дмитриевич Ширин.

Телефон: 324-28-14, электронный адрес: shirin-crc@mtu-net.ru

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;
отделение химиотерапии гемобластозов.

СИНДРОМ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия

Отделение реанимации и интенсивной терапии № 5 (терапевтическое) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Ключевые слова: гиперкальциемия, симптомы, лечение, бисфосфонаты, гемофильтрация

Гиперкальциемия, развившаяся на фоне онкологического заболевания, значительно ухудшает непосредственный прогноз: около половины пациентов с клинически значимой гиперкальциемией умирают в течение 1 мес [1], при этом степень выраженности гиперкальциемии и ее симптомов вовсе не свидетельствует об инкурабельности самого онкологического заболевания. Другими словами, гиперкальциемия сама по себе является независимым фактором неблагоприятного прогноза. С другой стороны, гиперкальциемия — довольно частое электролитное нарушение, выявляемое при биохимическом исследовании у 20–30% больных, страдающих злокачественными новообразованиями, при этом в большинстве случаев уровень общего кальция крови повышается умеренно (до 3,0 ммоль/л) и гиперкальциемия протекает бессимптомно. До середины 1990-х гг. гиперкальциемия осложняла течение заболевания 1/3 больных множественной миеломой (ММ) и 2/3 больных острым Т-лимфобластным лейкозом, ассоциированным с Т-лимфотропным вирусом человека 1-го типа (HTLV-1). В последнее десятилетие в странах, где для профилактики костных осложнений стали активно применять бисфосфонаты, частота гиперкальциемии при этих заболеваниях несколько снизилась. Тело «среднего» человека содержит около 1000 г кальция, причем 990 г связано с костной тканью, около 9 г находится во внутриклеточном пространстве, 0,75 г — в интерстициальном пространстве и только 0,25 г (т.е. 0,025% от общего количества кальция тела) — в плазме крови. Уровень общего кальция сыворотки (а именно общий кальций определяется в большинстве лабораторий) не всегда отражает истинное нарушение баланса этого электролита, поскольку биологические эффекты кальция зависят от величины его ионизированной («свободной») фракции. В норме около 40% кальция сыворотки находится в физиологически активной ионизированной форме, около 50% связано с белками крови (в основном с альбумином) и до 10% образует комплексы с анионами (бикарбонатом, фосфатом, цитратом и др.). Доля ионизированного кальция увеличивается при гипоальбуминемии, а снижается при гиперпротеинемии [2] (в большей степени при гипериммуноглобулинемии, как это бывает, например, при ММ) и особенно при гиперальбуминемии. Известные «корригирующие» формулы достаточно надежны для учета изменений, связанных с колебанием уровня альбумина крови (каждый грамм альбумина связывает 0,08 мг, т.е. около 0,002 ммоль кальция крови), но не для других белковых фракций. Поэтому пациент с выраженной гиперпротеинемией и симптомами гиперкальциемии нуждается в прямом (лабораторном) определении свободного (ионизированного) кальция крови. У больного, страдающего онкологическим заболеванием, обычно не требуется исключать возможные неонкологические причины повышения уровня

кальция: вероятность неонкологической причины гиперкальциемии не превышает при этом 9% [3]. Если все же имеются обоснованные сомнения по поводу связи гиперкальциемии с опухолевым заболеванием, полезно учесть, что самая частая неонкологическая причина гиперкальциемии — первичный гиперпаратиреоз, другие причины (в том числе саркоидоз и гранулематоз Вегенера, с которыми иногда приходится дифференцировать лимфомы) обуславливают менее 10% случаев гиперкальциемии. Для гиперпаратиреоза характерно медленное стойкое повышение уровня кальция крови со скудной симптоматикой (хроническая гиперкальциемия); для подтверждения сопутствующего гиперпаратиреоза необходимо определение уровня паратиреоидного гормона [4]. Дифференцировать гиперкальциемию, связанную с саркоидозом и гранулематозом Вегенера либо лимфомой, позволяет уровень 1,25-дигидроксивитамина D₃ (этот анализ, впрочем, рутинным в практике онкологических стационаров нашей страны не является). К сожалению, иногда упускаются из виду неочевидные ятрогенные причины гиперкальциемии (например, прием тиазидных диуретиков, таких как гипотиазид, бринальдикс, или широко рекламируемых поливитаминных комплексов с минеральными добавками). Некоторое повышение уровня кальция в крови (причем преимущественно ионизированной формы) происходит при ацидозе. Дополнительные данные о наличии остеодеструктивного процесса как причины повышения уровня кальция крови могут быть получены при рентгеновском или радионуклидном исследовании скелета. При лимфомах, продуцирующих 1,25-дигидроксивитамин D₃, и в половине случаев ММ лучевыми методами может быть выявлен выраженный остеопороз без метастатического поражения скелета (при ММ такой гуморальный механизм остеолита связан с продукцией миеломными клетками паратгормонподобного белка — parathyroid hormone-related protein, PTHrP).

Патологические симптомы гиперкальциемии появляются обычно при уровне общего кальция крови выше 3,0 ммоль/л [5]. Симптомы гиперкальциемии неспецифичны и нередко описываются у онкологических больных далеки от современной медицины термином «раковая интоксикация». Между тем совокупность симптомов и их динамика в большинстве случаев способствуют правильной диагностике гиперкальциемии уже на этапе сбора анамнеза и физикального осмотра. Это тем более важно, что определение уровня кальция пока еще не входит в стандартный набор биохимических параметров, оцениваемых у всех онкологических (да и неонкологических) больных и проводится только при обоснованном подозрении на гиперкальциемию.

Психоневрологические расстройства при умеренной гиперкальциемии характеризуются снижением эффективности интеллектуальной деятельности, эмоцио-

нальной неустойчивостью, быстрой утомляемостью. При дальнейшем росте уровня кальция сомноления закономерно сменяется сопором и комой. Мышечная гипотония и снижение нервно-мышечной возбудимости при увеличении уровня кальция могут приводить к периферическим парезам и параличу. Характерны начальная полиурия (осмодиурез поддерживается кальциурией) и полидипсия, однако по мере прогрессирования слабости, нарушений сознания, появления тошноты и рвоты, препятствующих восполнению потери жидкости, развиваются дегидратация, олигурия и почечная недостаточность.

Сердечно-сосудистые проявления гиперкальциемии variabelьны и зависят не только от уровня кальция крови, но и от сопутствующей кардиальной патологии. Сократимость миокарда, как правило, увеличивается с ростом уровня кальция крови до 3,2—3,4 ммоль/л, при дальнейшем увеличении концентрации кальция сократимость миокарда снижается. По мере повышения уровня кальция крови закономерно снижается автоматизм и укорачивается длительность систолы желудочков. В связи с укорочением рефрактерного периода повышается вероятность возникновения аритмии, чему способствует и часто сопровождающая гиперкальциемию гипокалиемия. Несмотря на дегидратацию и сниженный внутрисосудистый объем при обследовании пациента часто выявляют артериальную гипертензию в отсутствие тахикардии. При увеличении кальция выше 3,3 ммоль/л типичным (и часто единственным!) изменением на ЭКГ становится укорочение интервала QT, редко фиксируемое при рутинном описании. Атриовентрикулярная блокада развивается обычно при уровне кальция 3,3—4,0 ммоль/л, при уровне выше 4,0 ммоль/л резко возрастает риск внезапной остановки сердца.

Тяжесть проявлений гиперкальциемии зависит не только от ее выраженности, но и от некоторых других факторов. Существенную роль в развитии жизнеугрожающих осложнений играет высокая скорость нарастания гиперкальциемии. Так, медленно развивающейся тяжелой (общий кальций крови выше 3,3 ммоль/л) хронической гиперкальциемии при первичном гиперпаратиреозе сопутствуют, как правило, минимальные неврологические расстройства и уролитиаз, тогда как быстрое увеличение концентрации кальция до того же уровня, что характерно для гиперкальциемии опухолевой этиологии, часто сопровождается развитием комы и почечной недостаточности. Значительно хуже переносят гиперкальциемию пожилые пациенты. Существенное ухудшение психического статуса у больных с тяжелой гиперкальциемией может возникнуть вследствие применения обычных доз седативных препаратов или наркотических анальгетиков (используемых, например, в связи с болями в пораженных костях).

При онкологических заболеваниях повышение уровня кальция крови в подавляющем большинстве случаев связано с разрушением костной ткани (основного депо кальция в организме), а не с избыточным его введением или первичным нарушением экскреции. Остеолиз может быть следствием непосредственного разрушения кости опухолевыми клетками, стимуляции остеокластов в зоне костных метастазов опухоли либо секреции опухолевыми клетками (локализованными вне кости) гуморальных факторов, стимулирующих пролиферацию и активность остеокластов. Иногда у одного и того же больного определяется сочетание этих механизмов остеолита (и вызванной им гиперкальциемии). При онкогематологических забо-

леваниях обычно выявляются два последних механизма (их также называют «остеолитический» и «гуморальный» соответственно). Вопрос патофизиологии остеолита при злокачественных опухолях в последние годы изучается очень интенсивно. Идентифицировано немало веществ, выделяемых опухолевыми клетками и стимулирующих пролиферацию и активность остеокластов. Так, клетки ММ выделяют более десятка подобных субстанций, в том числе лиганд активатора рецептора ядерного фактора-κВ (receptor activator of nuclear factor-κB ligand, RANKL), фактор некроза опухоли-α, фактор некроза опухоли-β, интерлейкины (ИЛ) 1β, 6, металлопротеиназы 1, 2 и 9-го типов, лимфотоксин, РТНгР и т.д. Установлено, что RANKL играет ключевую роль в активации остеокластов, именно через него реализуется действие большинства других гуморальных факторов остеолита как при нормальном остеогенезе, так и при патологии.

В долгосрочной перспективе лучшим вариантом контроля кальциемии является эффективная противоопухолевая терапия. Однако мероприятия, направленные на купирование симптомов гиперкальциемии и контроль уровня кальция крови, позволяют выиграть время, создать условия для проведения противоопухолевого лечения и предотвратить смерть пациента непосредственно от гиперкальциемии. Современная терапия гиперкальциемии, основой которой стали бисфосфонаты, позволяет в большинстве случаев контролировать кальциемию даже при неэффективности противоопухолевого лечения.

Показанием к немедленному лечению является уровень общего кальция крови более 3 ммоль/л (корригированный при выраженной гипо- или гиперальбуминемии), сопровождающийся клиническими симптомами, либо уровень общего кальция выше 3,8 ммоль/л (даже без клинических проявлений). Должен быть приостановлен прием препаратов, снижающих экскрецию кальция (тиазидные диуретики), уменьшающих почечный кровоток (нестероидные противовоспалительные средства) и, разумеется, препаратов, вызывающих гиперкальциемию (препараты кальция, витамин D, ретиноиды). Первичная терапия направлена на регидратацию (т.е. восстановление интерстициального объема жидкости), восстановление внутрисосудистого объема жидкости и стимуляцию экскреции кальция с мочой. У больных с сохраненной водовыделительной функцией почек в отсутствие сердечной недостаточности общепринятым методом регидратации и восстановления внутрисосудистого объема жидкости является внутривенное введение физиологического раствора со скоростью 200—500 мл/ч до тех пор, пока темп мочеиспускания не составит 200—300 мл/ч. С этого момента темп инфузии может быть уменьшен до 100—200 мл/ч. Поскольку уровень калия и магния крови у пациентов с гиперкальциемией, как правило, снижен, а водно-солевой диурез способствует потере не только кальция, но и калия и магния, в переливаемый пациенту физиологический раствор обычно требуется вводить соли этих электролитов. Гидратация и поддержание высокого диуреза сами по себе способствуют снижению уровня кальция крови на 20—40% и приводят к его временной нормализации у трети больных. Применение петлевых диуретиков (фуросемид, буметанид и др.) не повышает эффективность гидратационной терапии в плане снижения уровня кальция и не должно быть рутинным. Использование диуретиков при лечении гипер-

кальциемии, иногда в высоких дозах (например, фуросемид 1—2 мг/кг внутривенно), оправдано только при олигоанурии, сохраняющейся несмотря на достаточную гидратацию, или осложнениях избыточной гидратации.

Основными препаратами, уменьшающими резорбцию костной ткани и снижающими уровень кальция крови, в настоящее время стали бисфосфонаты (синтетические аналоги пирофосфата, устойчивые к воздействию пирофосфатазы). Связываясь с молекулами костного матрикса, бисфосфонаты подавляют метаболическую активность остеокластов, что приводит к уменьшению резорбции костной ткани и соответственно снижению экстракции из нее кальция [6]. В настоящее время при гиперкальциемии применяются препараты на основе этидроновой, клодроновой, памидроновой, ибандроновой и золендроновой кислот. Преимуществом азотсодержащих бисфосфонатов, определившим их широкое использование, являются высокая эффективность (гиперкальциемия купируется у 80—100% больных) и низкая токсичность (для бисфосфонатов III поколения — менее 2% серьезных осложнений). Терапевтический эффект бисфосфонатов развивается в течение 2—4 сут, а минимальный уровень кальция отмечается обычно на 4—7-е сутки после введения препарата. Даже при неэффективной противоопухолевой терапии нормокальциемия, достигнутая после введения бисфосфонатов, сохраняется от 1 до 3 нед и может поддерживаться многократным повторным введением бисфосфонатов. В России бисфосфонаты доступны, в том числе и препараты III поколения (ибандроновая кислота — бондронат, золендроновая кислота — зомета), зарегистрированные для лечения как опухолевого поражения костей, так и гиперкальциемии.

Бисфосфонаты при гиперкальциемии должны применяться как можно раньше, уже в процессе регидратации. Для лечения тяжелой гиперкальциемии бисфосфонаты назначают внутривенно, длительность инфузии разных бисфосфонатов различна (и оговорена в инструкции к конкретному препарату). Например, зомету в дозе 4 мг вводят не быстрее чем за 15 мин, Бондронат в дозе 2—6 мг — в течение 1 ч. В случае отсутствия эффекта от первой дозы бисфосфоната возможно повторное применение через 5—7 дней. Бисфосфонаты потенциально нефротоксичны [7], поэтому их применение при почечной недостаточности требует осторожности и коррекции дозы, а при тяжелой почечной недостаточности не рекомендуется. Исключением является бондронат, применение

которого в терапевтических дозах дополнительного повреждения почек не вызывает [8]. Доза зометы при нарушенной функции почек может быть скорректирована следующим образом [9]: при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 50—60 мл/мин — 3,5 мг, при СКФ 40—49 мл/мин — 3,3 мг, при СКФ 30—39 мл/мин — 3 мг, при СКФ менее 30 мл/мин использование зометы не рекомендуется. Бондронат может применяться в дозе 6 мг при СКФ выше 30 мл/мин; при СКФ менее 30 мл/мин доза должна быть уменьшена до 2 мг.

Другие препараты, вызывающие снижение уровня кальция крови, — кальцитонин (миакальцик) [10], нитрат галлия и пликамицин — в настоящее время применяются почти исключительно при неэффективности или непереносимости бисфосфонатов. Нитрат галлия и пликамицин в России недоступны. Некоторое самостоятельное значение сохраняет кальцитонин (миакальцик), действие которого при подкожном или внутримышечном введении в дозе 8 МЕ развивается уже через 2—4 ч, а максимальный эффект (при повторных введениях каждые 6 ч в той же дозе) — через 24—48 ч после начала лечения. Комбинированное применение кальцитонина и одного из современных бисфосфонатов позволяет использовать преимущества обоих препаратов при небольшом увеличении частоты побочных эффектов. Применять кальцитонин дольше 2 сут нецелесообразно, поскольку гипокальциемический эффект препарата при длительном применении быстро уменьшается.

В чрезвычайных условиях тяжелой гиперкальциемии для уменьшения концентрации свободного (ионизированного) кальция крови могут использоваться хелаты, являющиеся штатными средствами консервации донорской крови (например, EDTA в дозе 10—50 мг/кг, вводимый внутривенно в течение 4 ч и более).

Если олигурическая почечная недостаточность или застойная сердечная недостаточность, не поддающиеся консервативной терапии, делают описанную выше терапию невозможной, пациентам с перспективой дальнейшей противоопухолевой терапии следует рассмотреть возможность проведения гемодиализа (или гемофильтрации). Применение диализата (в случае гемофильтрации — замещающего раствора) с низким содержанием кальция позволяет привести кальций крови к норме уже за одну стандартную процедуру, контролируя его концентрацию ежедневными или более редкими повторными сеансами диализа [11].

Л и т е р а т у р а

1. Ralston S.H., Gallagher S.J., Patel U. et al. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality: clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990;112:499—504.
2. John R., Oleesky D., Issa B. et al. Pseudohypercalcaemia in two patients with IgM paraproteinaemia. *Ann Clin Biochem* 1997; 34:694—6.
3. Stewart A.F. Hypercalcemia Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373—9.
4. Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004;350: 1746—51.
5. LeBoff M.S., Mikulec K.H. Hypercalcemia: clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and management. In: M.J. Favus (eds.). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington D.C., American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 225—30.
6. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80—100.
7. Markowitz G.S., Fine P.L., Stack J.I. et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003;64:281—9.
8. Pecherstorfer M., Steinhilber E.U., Rizzoli R. et al. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003;11:539—47.
9. von Moos R. Bisphosphonate Treatment Recommendations for Oncologists. *The Oncologist* 2005;10 (Suppl 1):19—24.
10. Binstock M.L., Mundy G.R. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1980;93:269—72.
11. Koo W.S., Jeon D.S., Ahn S.J. et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996;72:424—8.



Помогая
каждому

- Веро-кладрибин – единственный цитостатик с гарантированной 100% эффективностью в отношении волосатоклеточного лейкоза
- Оптимальной тактикой лечения ВКЛ является сочетание 3-х месячного курса а-ИФ и одного 7-дневного цикла Веро-кладрибина
- Использование Веро-кладрибина не сопровождается проявлением побочных эффектов, характерных для других антиметаболитов

veropharm[○]

Веро-кладрибин

кладрибин 1 мг

МАТЕРИАЛЫ 48-ГО ЕЖЕГОДНОГО КОНГРЕССА АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ГЕМАТОЛОГОВ *American Society of Hematology. 48th Annual meeting*

С 9 по 12 декабря 2006 г. в Орlando (Флорида, США) состоялось одно из наиболее представительных собраний гематологов мира — 48-й ежегодный конгресс Американского общества гематологов (ASH), в котором приняли участие тысячи гематологов из всех стран мира (число участников обычно составляет 12—15 тыс. и более). Президентом общества является известный американский гематолог, автор одной из двух общепризнанных классификаций хронического лимфолейкоза профессор K.R. Rai. На конгрессе выступили более 200 докладчиков, опубликовано 5540 тезисов, в том числе несколько из нашей страны.

Традиционную ежегодную пленарную лекцию в этом году прочитал проф. A. Ciechanover, который был удостоен Нобелевской премии за свои работы об убиквитин-протеосомной системе, определяющей деградацию внутриклеточных белков — процесс, необходимый для осуществления цикла деления клетки и регуляции факторов транскрипции. Аберрации, возникающие в убиквитин-протеосомной системе, могут приводить к развитию различных заболеваний, в том числе гематологических опухолей.

Ниже мы кратко излагаем некоторые проблемы, которые обсуждались на конгрессе.

Острые лейкозы

Подготовлено М.А. Волковой (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)

Основное внимание было уделено оценке причин различных результатов терапии ОЛЛ у детей и взрослых.

В настоящее время долговременная (рассчитанная на 15 лет) выживаемость при детских ОЛЛ превышает 80%, в то время как при взрослых составляет лишь 40%. Даже между пациентами близкого возраста существует разница в частоте полных ремиссий (ПР): 1—14 лет — 98%, 15—18 лет — 94% ($p=0,01$). Это объясняется разницей в биологических особенностях ОЛЛ в различных возрастных группах. Так, Ph-положительный ОЛЛ, наиболее неблагоприятный в отношении прогноза вариант, встречается в 3% случаев у детей и в 30% — у взрослых. Имеющие неблагоприятное прогностическое значение мутации гена *MLL* у детей обнаруживаются в 1—2% случаев ОЛЛ, у взрослых — в 7%. В то же время такие благоприятные для прогноза ОЛЛ цитогенетические изменения, как транслокация *TEL/AML1* и гиперпloidия, у детей встречаются в 20—25% случаев, у взрослых — лишь в 2—5%.

Кроме того, анализ показывает, что у детей между констатацией ПР и началом первого постремиссионного курса терапии проходит в среднем 2 дня, у взрослых — 7 дней. Это связано с разной переносимостью терапии. Так, даже в детском возрасте у детей старше 10 лет чаще возникают связанные с применением аспарагиназы панкреатиты, чем у маленьких пациентов. В то же

время показано, что применение детского протокола, включающего высокие дозы аспарагиназы (более 12 500 ед/м² в неделю на протяжении 30 нед) у детей 10—18 лет и у взрослых 18—50 лет вызывает одинаковое количество аллергических реакций, панкреатитов и тромбозов. Накопленные к настоящему времени данные показывают, что при выборе терапии ОЛЛ следует основываться не на возрасте, а на биологических особенностях лейкоза у каждого конкретного пациента.

У взрослых больных в кооперированных исследованиях частота ПР, по разным данным, колеблется от 74 до 93%, а длительная безрецидивная выживаемость — от 27 до 48%.

При лечении взрослых больных сравнительный анализ показал преимущества прерывистого назначения кортикостероидов (дексаметазона): в исследовании германской многоцентровой группы показано, что ранняя смертность составляет 16% при непрерывном назначении дексаметазона (1—16-й дни) и 5% при прерывистом режиме (1—5-й, 11—14-й дни), а частота ПР — 76 и 82% соответственно. Пока остается открытым вопрос о преимуществах какого-либо из антрациклинов и режимах назначения (еженедельно во время индукции или более высокие дозы в течение двух—трех последовательных дней). Нужны специальные рандомизированные исследования для определения наиболее эффективного и лучше переносимого режима. Традиционно считается показанным раннее назначение циклофосфана, но рандомизированное исследование не подтвердило этого. Очень важным является назначение колоние-стимулирующих факторов для соблюдения необходимой продолжительности терапии. При проведении современной индукционной терапии у взрослых больных ОЛЛ ранняя смертность составляет 11%, у многих возникают инфекционные осложнения, включая грибковые пневмонии. Дальнейшее улучшение результатов может быть достигнуто при интенсификации назначения немиелотоксичных препаратов: винкристина, стероидных гормонов, аспарагиназы. В периоде консолидации следует интенсифицировать терапию, назначая высокие дозы метотрексата и аспарагиназы. Показано назначение ингибиторов тирозинкиназ (например, при Ph-положительном ОЛЛ — гливек) и моноклональных антител (при экспрессии CD20 — мабтера).

Вопрос о трансплантации у больных ОЛЛ остается нерешенным. Есть группы, которые проводят трансплантацию всем больным, имеющим донора-сблинга, другие — только при неблагоприятных прогностических признаках.

Сравнительный анализ результатов терапии больных групп взрослых больных ОЛЛ показал отсутствие разницы в частоте ПР и выживаемости при проведении трансплантации всем больным, имеющим подходящего донора (2696 больных), и адаптированной к прогностическим факторам химиотерапии (2443 больных): часто-

та ПР 84%, долгосрочная выживаемость 35% при трансплантации, 83 и 36% соответственно при консервативной терапии. Имеют плохой прогноз и поэтому являющиеся кандидатами на раннюю трансплантацию больные с про-В вариантом ОЛЛ, больные с t(9;22) и t(4;11), с мутациями Flt3 тирозинкиназы, а также больные с ранним и зрелым типами Т-ОЛЛ. Вариант с тимическим Т-ОЛЛ при современной терапии является прогностически благоприятным.

Важным моментом лечения ОЛЛ у детей и взрослых является профилактика и лечение поражений центральной нервной системы (ЦНС). Один из главных факторов плохого прогноза (развитие поражения ЦНС) — травматичная люмбальная пункция, при которой риск рецидива в 1,5—3 раза превышает таковой при обычной люмбальной пункции. Высокий лейкоцитоз и наличие опухолевого поражения лимфоузлов средостения также увеличивают риск поражений ЦНС. К настоящему времени уже показано, что профилактика нейрорлейкемии тремя препаратами (метотрексат, цитозин-арабинозид, дексаметазон) дает такие же результаты, как краниоспинальное облучение. Имеющаяся тромбоцитопения должна быть по возможности скорректирована непосредственно перед люмбальной пункцией. Высокие дозы метотрексата и использование дексаметазона вместо преднизолона в период терапии также уменьшают риск поражения ЦНС.

Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ)

Специальное пленарное заседание было посвящено различиям в биологии ОНЛЛ, сказывающимся на результатах терапии.

К настоящему времени установлено, что ОНЛЛ являются гетерогенной группой и прогноз в наибольшей степени зависит от типа хромосомных aberrаций, как определяемых, так и неопределяемых цитогенетическими методами. Наилучший прогноз при современной терапии имеет ОНЛЛ с t(15;17) — острый промиелоцитарный лейкоз, хороший прогноз — ОНЛЛ с t(8;22) и inv16 или t(16;16). Плохой прогноз при комплексных изменениях кариотипа, inv3, t(3;3), t(6;9), t(6;11), t(11;19) и при делеции 5q или отсутствии одной из хромосом 5-й или 7-й пары.

При отсутствии определяемых стандартными цитогенетическими методами хромосомных aberrаций («нормальном кариотипе»), при трисомии хромосом 8, 11, 13, 21, при отсутствии хромосомы Y, t(9;11), делеции длинного плеча одной из хромосом 7, 9, 11 или 20 прогноз считается промежуточным. Однако результаты лечения показывают, что эта группа является гетерогенной по прогнозу. Анализ причин этого привел к открытию ряда хромосомных aberrаций, не определяемых цитогенетическими методами.

Наиболее частой мутацией при ОНЛЛ с нормальным кариотипом является мутация одного из генов семейства нуклеофосмина (ген *NPM1*). По разным данным, мутация *NPM* и обусловленная ею повышенная цитоплазматическая экспрессия белка, кодируемого этим геном, определяется у 46—62% больных при ОНЛЛ с нормальным кариотипом. Эта мутация чаще встречается у женщин и ассоциируется с высоким числом бластных клеток в костном мозге, высоким лейкоцитозом, отсутствием тромбоцитопении и отсутствием или низким числом CD34-положительных клеток в костном мозге.

При отсутствии других aberrаций прогноз при ОНЛЛ с мутацией *NPM1* благоприятный, поскольку эта мутация приводит к облегчению связывания антрациклинов с клеточными структурами и ускоряет гибель патологических клеток. Однако мутация *NPM1* часто сочетается с другой частой мутацией при ОНЛЛ с нормальным кариотипом — мутацией гена *FLT3* тирозинкиназы. Мутации *FLT3* тирозинкиназы встречаются у 22—25% больных ОНЛЛ. Их наличие, особенно тандемное удвоение в юкстамембранном домене тирозинкиназы, уменьшает безрецидивную выживаемость при ОНЛЛ даже в тех случаях, когда эти aberrации встречаются у больных с благоприятными хромосомными изменениями. В настоящее время ведутся клинические испытания ингибитора *FLT3* тирозинкиназы — РКС 412. Недавно установлено, что у 15—20% больных с нормальным кариотипом имеются мутации гена *CEBPA*, кодирующего миелоидный транскрипционный фактор, играющий важную роль в нормальном гранулопоэзе. Эта мутация ассоциируется с более высоким содержанием бластных клеток в крови и более низким числом тромбоцитов, чем у больных без нее. При этой мутации очень редко бывают экстрамедулярные поражения. На основании имеющихся данных не выявлено влияния мутации гена *CEBPA* на частоту ремиссий, но отмечено ее благоприятное влияние на безрецидивную и общую выживаемость.

Первой мутацией, обнаруженной у больных с нормальным кариотипом, было частичное тандемное удвоение гена смешанной лейкоэмической линии (ген *MLL*), которое при ОНЛЛ с нормальным кариотипом встречается у 5—10% больных. Больные ОНЛЛ с такой мутацией не имеют каких-либо клинических отличий, но продолжительность достигнутых ремиссий у них в среднем короче, чем у больных без этой мутации.

В последние годы обнаружено, что у некоторых больных, преимущественно моложе 60 лет, повышена экспрессия белка, кодируемого геном *BAALC*. При этой aberrации отмечены более короткие безрецидивная и общая выживаемость. У той же возрастной категории больных обнаружена и другая редкая aberrация — повышенная экспрессия белка, кодируемого геном *ERG*, также отрицательно влияющая на продолжительность общей и безрецидивной выживаемости.

В лечении наибольшие трудности имеются у больных 65 лет и старше. Результаты лечения этих больных улучшились за последние 25 лет, но остаются заметно хуже результатов лечения больных моложе 60 лет. В большинстве исследований показано, что частота ремиссий у пациентов старше 65 лет составляет 45—55%, а остаются в ремиссии на протяжении трех лет менее 15% больных. Использование высоких доз даунорубицина (по 60 мг/м² в день в течение трех дней) заметно увеличило число полных ремиссий у этих больных, но безрецидивная и общая выживаемость не изменились. Многоцентровые исследования не продемонстрировали какого-либо улучшения данных показателей у этой группы больных при добавлении этопозиды, замене даунорубицина идарубицином или митоксантроном, консолидации ремиссии высокими дозами цитозин-арабинозида и при проведении продолжительной поддерживающей терапии.

Назначение колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF) в качестве прайминг-терапии не уве-

личило частоту ремиссий, а их назначение после курса терапии сократило период нейтропении, но не увеличило частоту ремиссий и даже не уменьшило частоту угрожающих жизни инфекционных осложнений. В исследовании Западной кооперативной группы 82% больных с плохим состоянием к началу лечения (performance status по Zubrod - 3) старше 75 лет умерли в течение 30 дней от начала стандартной индукционной терапии.

Худший прогноз у пожилых пациентов связан со значительно более частой встречаемостью у них неблагоприятных хромосомных аберраций, однако во всех прогностических цитогенетических группах частота ремиссий у пожилых пациентов оказалась достоверно ниже, чем у больных моложе 60 лет.

У больных старше 65 лет также заметно чаще отмечается экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости. Исследование Западной кооперативной онкологической группы, включившее 968 больных, показало, что благоприятные цитогенетические изменения обнаружены у 17% больных моложе 56 лет и лишь у 4% пациентов старше 75 лет, в то же время число больных с неблагоприятными хромосомными аберрациями возросло с 35% в группе моложе 56 лет до 51% в группе старше 75. Повышенная экспрессия гена *MDR1* (ген множественной лекарственной устойчивости) определялась у 33% больных моложе 56 лет и у 57% старше 75 лет.

В терапии больных старше 65 лет в настоящее время испытываются лекарственные препараты с различным механизмом действия — oblimersen (антисмысловые нуклеотиды к *bcl-2*), zosuquidar (препарат, снижающий активность гена *MDR1*), gemtuzumab (антитела к *CD33*), ингибитор фарнезилтрансферазы (zarnestra).

Трансплантация остается наиболее надежным методом терапии для больных с плохими прогностическими признаками. В настоящее время наиболее часто применяются немиелоаблативные режимы кондиционирования в расчете на эффект «трансплантат против лейкоза». Недавно опубликованы данные многоцентрового исследования, включившего 122 больных с плохими прогностическими признаками. Средний возраст больных составил 57,5 года (60—74 года), 14 больных были старше 60 лет. Двухлетняя выживаемость после трансплантации составила 44% при трансплантации от родственного донора и 63% — от неродственного. Это доказывает, что основной механизм и эффект действия трансплантации — «трансплантат против лейкоза». Недавно опубликовано исследование, в котором трансплантация от родственного и неродственного донора с немиелоаблативным режимом кондиционирования использовалась в качестве консолидирующей терапии для пациентов с плохими прогностическими признаками в течение 22—74 дней после постановки диагноза (как только находили донора), немедленно после индукционного курса терапии. Такое лечение получили 26 больных, за время наблюдения, равное 22 мес, живы без рецидива 61%.

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ)

Несколько докладов было посвящено современной тактике лечения ОПЛ.

В настоящее время при правильном лечении возможно добиться излечения большинства больных ОПЛ. Благодаря низкой экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1* ОПЛ оказался высо-

кочувствительным к антрациклинам, с помощью которых в монорежиме удается получить ПР у 55—88% больных. Открытие эффективности при ОПЛ полностью трансретиневой кислоты (АТРА) ознаменовало начало эры патогенетической терапии. Появление в терапии ОПЛ триоксида мышьяка открыло новые возможности лечения больных с рецидивами после первоначальной терапии АТРА. Сочетание АТРА с антрациклинами (идарубицин или даунорубицин) позволяет, по данным всех кооперированных международных исследований, получить ПР у 90—95% больных и 2—3-летнюю выживаемость у 77—88%. Не было зарегистрировано случаев резистентности при использовании сочетания АТРА с идарубицином. В рандомизированном исследовании было также показано некоторое преимущество в выживаемости молодых пациентов при лечении комбинацией цитозин-арабинозида с идарубицином по сравнению с эффектом такого сочетания с даунорубицином. Считавшиеся плохими прогностическими признаками наличие помимо *t(15;17)* добавочных хромосомных аберраций, экспрессия *CD56*, укороченная форма транскрипта *PML/RAR* при использовании современной стандартной терапии полностью утратили свое отрицательное прогностическое значение.

Такие же высокие результаты, как при сочетании АТРА с антрациклинами, получены в большинстве исследований при использовании триоксида мышьяка в монорежиме для лечения первичных больных: 86—100% ПР, 2—3-летняя общая выживаемость (при использовании в качестве поддерживающей терапии триоксида мышьяка или АТРА в сочетании с химиотерапией) — 80—97%, безрецидивная выживаемость — 64—86%. Для лечения больных, которым в связи с наличием сопутствующих заболеваний химиотерапия считалась противопоказанной, иногда применялось сочетание триоксида мышьяка и АТРА с таким же числом ПР, как указано выше.

К настоящему времени доказано, что проведение после достижения ремиссии по крайней мере двух курсов консолидирующей терапии, содержащей антрациклины, позволяет получить молекулярную ремиссию (отсутствие транскрипта *PML/RAR* при ПЦР-исследовании) у 90—99% больных.

Не проводилось рандомизированных исследований, доказывающих пользу применения АТРА в периоде поддерживающей терапии, однако результаты, полученные двумя кооперированными группами — испанской (PETHEMA) и итальянской (GIMEMA), показали статистически достоверное улучшение результатов при регулярном периодическом включении АТРА на протяжении 15 дней в режимы поддерживающей химиотерапии.

До сих пор остается дискуссионным вопрос о целесообразности использования цитозин-арабинозида в терапии ОПЛ. Европейская кооперированная группа в рандомизированном исследовании продемонстрировала увеличение числа рецидивов при исключении цитозин-арабинозида из схем индукционной терапии. Однако в исследовании PETHEMA при большей, чем в Европейском исследовании, дозе антрациклинов без использования цитозин-арабинозида были получены результаты, равные лучшим результатам Европейской группы. Возможно, различия в результатах связаны и с использованием разных антрациклинов (дауноруби-

цин, или идарубицин, или митоксантрон). Следует иметь в виду, что в Европейском исследовании польза применения цитозин-арабинозида была особенно значимой в группе больных с плохими прогностическими признаками. Эти данные подтверждены в исследовании GIMEMA, где использовался цитозин-арабинозид в периоде консолидации в группе больных с плохими прогностическими признаками.

До настоящего времени неясно, нужно ли проводить поддерживающую терапию всем больным ОПЛ после индукции и двух циклов консолидации или только тем, у кого молекулярная ремиссия была получена не после индукционного, а лишь после консолидационного курса терапии. Пока стандартной остается рекомендация проводить поддерживающую терапию всем больным на протяжении двух лет, используя три препарата — 6-меркаптопурин, метотрексат и периодически ATRA.

Рецидивы с поражением ЦНС встречаются у 1% больных ОПЛ, но у 5% больных с количеством лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$. В связи с этим таким больным рекомендуется профилактика нейрорлейкемии, которую следует проводить в периоде консолидации после восстановления нормального количества тромбоцитов.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при современной терапии ОПЛ рекомендуется только больным, у которых не удается достичь молекулярной ремиссии после курсов консолидации. Даже в этих случаях рекомендуется использовать триоксид мышьяка, а трансплантацию предпринимать лишь при отсутствии молекулярной ремиссии после этой терапии.

Мониторинг сохранения молекулярной ремиссии следует проводить каждые полгода на протяжении поддерживающей терапии. При обнаружении молекулярного рецидива (появлении транскрипта PML/RAR α) необходимо провести курс индукционной терапии с последующей оценкой результатов по данным ПЦР. При невозможности достижения молекулярной ремиссии рекомендуется лечение триоксидом мышьяка.

Результаты исследований, проведенных всеми группами, показывают, что пожилые пациенты (старше 65 лет и даже старше 70—75 лет) хорошо переносят лечение ОПЛ такими же режимами (сочетание ATRA, антрациклинов и цитозин-арабинозида), как у более молодых больных. При лечении больных старших возрастных групп следует только использовать не даунорубицин, а менее кардиотоксичные антрациклины (идарубицин или митоксантрон) и несколько снижать дозу антрациклинов.

В связи с тем что у детей при лечении ATRA часто развиваются менингеальные симптомы, доза препарата у них снижается с обычной для взрослого 45 мг/м² до 25 мг/м².

Новое в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ)

Подготовлено А.Ю. Зарицким (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии)

В конце XX — начале XXI века появилось новое направление в лечении ХМЛ, суть которого заключается в создании средств патогенетического действия, блокирующих связывание АТФ с ABL-тирозинкиназой, что отменяет включение сигнальных путей, ответственных за клеточную пролиферацию. Первым фармакологиче-

ским препаратом с таким действием стал иматиниб-мезилат (гливек). Результаты международных пятилетних исследований данного препарата стали доступны в 2006 г. Было показано, что терапия гливексом приводит к цитогенетической ремиссии у 87% больных, 93% из которых не прогрессируют при пятилетнем наблюдении. Невиданные до настоящего времени результаты! Важно отметить, что токсичность препарата крайне низка. Еще одной очень важной особенностью препарата является то, что риск прогрессии заболевания уменьшается с каждым последующим годом лечения гливексом. Несмотря на поразительные результаты терапии, нельзя сказать, что проблема лечения ХМЛ решена. Существует по крайней мере две причины, которые требуют постоянного развития данного направления. Во-первых, в процессе терапии возникают мутации гена *BCR-ABL*, которые приводят к изменению структуры тирозинкиназы, препятствующие связыванию препарата с ферментом. При некоторых мутациях связывание с препаратом становится абсолютно невозможным, при других для преодоления резистентности требуются более высокие концентрации препарата (увеличение дозы гливека). Во-вторых, ранние покоящиеся лейкоэмические клетки-предшественники нечувствительны к гливексу. С практической точки зрения это означает необходимость в постоянном и непрерывном приеме препарата.

Способам лечения ХМЛ было посвящено очень много выступлений и публикаций на конгрессе Американского общества гематологов. Их условно можно разделить на несколько групп: дальнейший анализ пятилетнего международного исследования эффективности гливека; анализ результатов отдельных центров; оценка эффективности новых препаратов, блокирующих активность p210BCR-ABL тирозинкиназы; способы эрадикации резидуальных лейкоэмических клеток.

Эффективность гливека. Очень важными представляются работы, оценивающие время достижения цитогенетической и молекулярной ремиссий. Было показано, что чем раньше достигнуты эти цели, тем дольше бессобытийная выживаемость больных. Важным фактором раннего достижения эффекта является концентрация гливека в плазме, которая может зависеть от активности цитохрома печени, всасываемости гливека в кишечнике, активности клеточных помп, вкачивающих и выкачивающих гливек. Оказалось, что у больных, принимающих стандартную дозу гливека, частота достижения цитогенетической и молекулярной ремиссии была тем выше, чем выше была концентрация гливека в плазме. Логично возникает вопрос об изначально более высокой дозе гливека. Такой подход может также быть обоснован тем фактом, что эффективность гливека в ранней хронической фазе выше, чем в поздней. Действительно, чем позже мы начинаем терапию гливексом, тем более вероятны мутации в гене *BCR-ABL*. Было показано, что терапия гливексом в дозе 800 мг приводит к большей частоте и более раннему достижению цитогенетической и молекулярной ремиссий.

Одним из важных теоретических аспектов является взаимодействие лейкоэмической клетки со стромой костного мозга и гливексом. Этому вопросу было посвящено несколько исследований, представленных на конференции. Оказалось, что гливек приводит к увеличению экспрессии на лейкоэмических клетках CXCR4,

рецептора для хемокина SDF, и таким образом способствует их выживанию. Напротив, ингибция CXCR4 препятствует контакту со стромой и повышает чувствительность к гливеку. Подобные исследования интересны в плане их возможного клинического приложения. Следует, однако, отметить, что содержание лейкоэмических клеток после терапии гливеком или аллогенной трансплантации костного мозга в крови и костном мозге одинаково.

Новые ингибиторы тирозинкиназ. В настоящее время наиболее изученными являются препараты нилотиниб (тасигна, «Новартис») и дасатиниб (спрайсел, «Бристоль-Майерс»). Нилотиниб — аналог иматиниба, превосходящий его по эффективности и спектру преодолеваемых мутаций. Основными мишенями влияния дасатиниба являются не только bcr-abl, но также src и еще 14 тирозинкиназ. Следовательно, терапию дасатинибом можно назвать мультитаргетной.

Нилотиниб оказался эффективным у больных с резистентностью или непереносимостью гливека. У таких больных нилотиниб индуцирует гематологические ремиссии в 69% и цитогенетические ремиссии в 42% случаев. Аналогичные результаты можно получить и при использовании дасатиниба. Частота серьезных побочных эффектов также сопоставима, хотя их спектр различается. Нужно отметить, что при использовании дасатиниба в максимальной эффективной дозе части больных требовалось снижение дозы из-за развития осложнений. Для обоих препаратов мутацией, вызывающей резистентность, является T315I. Очень обнадеживающими представляются результаты использования нилотиниба в качестве первой линии терапии. Так, было показано, что полная цитогенетическая ремиссия достигается к 3 мес терапии у 93% больных, а к 6 мес — у 100%.

С практической точки зрения очень важным является вопрос, что делать при возникновении резистентности к первой линии терапии (гливек). При доступности других ингибиторов тирозинкиназ смена препарата представляется более оправданной, чем увеличение дозы исходного препарата. Перекрестной резистентности между наиболее исследованными препаратами (гливек, нилотиниб, дасатиниб), по-видимому, нет. Показано, что больные, резистентные к гливеку и дасатинибу, отвечают на терапию нилотинибом. Однако последовательное использование различных ингибиторов тирозинкиназ может привести к накоплению мутаций, в связи с чем обсуждается стратегия использования нескольких ингибиторов одновременно.

Вслед за вышеуказанными препаратами стали появляться и другие: ski-bcr-abl-src-ингибитор — SKI-606, INNO-406, MK-0457.

Особенностью INNO-406 является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, MK-0457 отличает возможность ингибировать многие сигнальные пути, посредством которых ген *BCR-ABL* реализует свой онкогенный потенциал — аутога-kinase FLT3, JAK2. Блокирование сигнальных путей делает этот препарат очень перспективным для преодоления резистентности мутации T315I, для лечения других миелопролиферативных заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет экспрессия JAK2 (полицитемия, миелофиброз).

Обсуждались и другие фармакологические подходы к лечению ХМЛ. Прежде всего, это блокаторы промоторных сигнальных путей, такие как ингибитор m-TOR (Everolimus, Novartis), ингибиторы гистон-деацетилаз, приводящие к нарушению образования структуры *BCR-ABL* и его деградации.

Эрадикация резидуальных лейкоэмических клеток. В настоящее время существуют лишь экспериментальные (*in vitro*) фармакологические подходы к решению этой проблемы, основанные на регуляции помп, вкачивающих и выкачивающих лекарство, и индукции апоптоза.

Трансплантация до настоящего времени является наиболее радикальным подходом к терапии ХМЛ. По-прежнему обсуждается место этого метода в терапии данного заболевания. Аллогенная трансплантация в настоящее время является второй линией терапии при первичной и вторичной резистентности к гливеку. Выбор времени трансплантации определяется как прогностическими факторами заболевания, так и прогностическими факторами риска процедуры. Гливек может использоваться для лечения рецидивов после аллогенной трансплантации. Широко обсуждается вопрос стоимости — эффективности двух направлений (трансплантация, ингибиторы тирозинкиназ).

Крайне привлекательной является попытка сочетания гливека и интерферона. Окончательные выводы делать рано, однако показано, что интерферон способен углублять молекулярный ответ после терапии гливеком. Будущее покажет оправданность сочетанной или последовательной терапии этими препаратами.

Заслуживает внимания еще ряд практических аспектов. Были проанализированы результаты отмены гливека у больных в полной молекулярной ремиссии. Оказалось, что у 8 из 15 больных в течение 6 мес после отмены гливека развился молекулярный рецидив. Это еще раз указывает на необходимость постоянного приема препарата.

Анализ исходов беременностей у 180 женщин, принимающих гливек, выявил высокий процент дефектов плода и повышение риска спонтанных аборт.

В целом можно говорить о том, что вскоре в клинической практике будут доступны новые ингибиторы тирозинкиназ и другие препараты, целенаправленно влияющие на лейкоэмический процесс, которые позволят успешно бороться с ситуациями, когда гливек оказывается неэффективным. Следует отметить, что в основном новые препараты находятся на этапе клинических испытаний и не могут быть широко рекомендованы ни врачам, ни пациентам. Для нас основными способами борьбы с резистентностью являются повышение доз гливека и аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток. Смена гливека на новые ингибиторы тирозинкиназ возможна сейчас лишь в центрах, участвующих в клинических испытаниях данных препаратов.

В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ)

Подготовлено Е.А. Никитиным (Гематологический научный центр РАМН)

Новые рекомендации при обследовании больных В-ХЛЛ

Одним из ключевых событий на конференции 2006 г. стал доклад руководителя немецкой группы по изучению ХЛЛ М. Hallek, посвященный новым реко-

мендациям по обследованию и лечению больных В-ХЛЛ. Ранее мировое сообщество пользовалось правилами, разработанными рабочей группой Национального института рака США (1996). Начиная доклад, М. Hallek подчеркнул, что критерии 1996 г. для своего времени были выдающимся достижением, поскольку позволили выработать консенсус, применяемый не только в клинических испытаниях, но и в клинической практике. Прогресс, произошедший за последние 10 лет, диктует необходимость пересмотра правил и адаптации их к современным требованиям. В 1996 г. критерии диагностики и оценки эффективности терапии В-ХЛЛ разрабатывались в связи с внедрением в практику нового метода — иммунофенотипирования, а также в связи с тем, что в планируемые клинические испытания нужно было включать цитогенетические и молекулярные исследования. За 10 лет в нашем распоряжении появились новые более эффективные лекарства и химиотерапевтические режимы, позволяющие получать ремиссии лучшего качества, в том числе добиваться эрадикации минимальной остаточной болезни (МОБ). Так что устаревшие критерии ремиссии уже могут не подходить для оценки их эффективности. Кроме того, появилось много данных, касающихся прогностических маркеров В-ХЛЛ. Большая часть изменений в правилах предназначена для исследовательских групп. Если говорить о повседневной практике, то изменения заключаются в следующем.

1. Для установления диагноза В-ХЛЛ больше не требуется исследование костного мозга. Показания к трепанобиопсии при В-ХЛЛ:

- начало терапии. Костный мозг должен быть исследован непосредственно перед началом терапии;
- наличие любой цитопении;
- оценка полноты ремиссии.

2. Иммунофенотипическая характеристика В-ХЛЛ ранее определялась как «коэкспрессия CD19, CD23 и CD5, экспрессия одного типа легкой цепи и слабая экспрессия поверхностных иммуноглобулинов». В 2006 г. к этой характеристике добавлено еще 2 параметра: для В-ХЛЛ типична слабая экспрессия CD20 и CD79b по сравнению с нормальными В-лимфоцитами. Оценка ZAP-70 и CD38 необходима только в клинических испытаниях. В обычной клинической практике оценка этих маркеров не является обязательной.

3. Молекулярные маркеры: всем больным, которым показана терапия, должен проводиться скрининг на делецию 17p. Это очень важно, поскольку у пациентов с делецией 17p практически нет ответа на стандартные режимы терапии. Все другие маркеры (мутационный статус и цитогенетические нарушения del11q, del13q, trisomia 12) должны выполняться только в рамках клинических испытаний. В рутинной практике они не нужны, поскольку никак не влияют ни на первоначальный выбор терапии, ни на тактику в период наблюдения.

4. До начала терапии необходимо проводить скрининг на инфекции цитомегаловируса (CMV), HBV и HCV. Если CMV исходно выявляется по ПЦР, то необходим ежемесячный мониторинг CMV во время терапии. Если CMV исходно не выявлялся, то ПЦР должна проводиться только при подозрении на инфекцию, но немедленно. Оценка HBV и HCV необходима потому, что на фоне иммуносупрессивной терапии может происходить реактивация этих инфекций.

5. Компьютерная томография должна выполняться только в клинических испытаниях минимум дважды: до начала терапии и по ее окончании.

6. Изменилось понятие «резистентность к терапии». Сегодня она определяется как:

- отсутствие ответа на терапию (резистентность на фоне лечения);
- рецидив, развившийся в течение 12 мес.

7. МОБ должна определяться только в рамках клинических испытаний с помощью проточной цитофлюориметрии. Перечень маркеров еще не утвержден.

8. Наличие аутоиммунной анемии и тромбоцитопении больше не рассматривается как стадия III/IV по Rai или С по Binet.

Скорость обновления опухолевого клона В-ХЛЛ и прогностические факторы

Появляется все больше данных о том, что различные активационные сигналы (антигенная стимуляция, взаимодействие с другими клетками, цитокины) могут запускать процесс деления в клетках В-ХЛЛ. Однако до сих пор было неясно, мономорфен ли опухолевый клон по пролиферативной активности. Этот вопрос исследован группой N. Chiorazzi. 9 больных с В-ХЛЛ, доля CD38+ клеток у которых колебалась от 1,7 до 97,8%, принимали ежедневно порции воды, меченной нерадиоактивным изотопом дейтерия (2H) в течение 12 нед. Затем из крови этих пациентов, взятой на 8-й и 24-й неделе, выделяли CD5+CD19+CD38+ и CD5+CD19+CD38- клетки и оценивали включение дейтерия в ДНК с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрии. На 8-й неделе включение дейтерия в CD38+ вдвое превышало включение в CD38-клетки у всех больных. К 24-й неделе содержание дейтерия в этих популяциях не различалось, что может говорить либо о более короткой продолжительности жизни CD38+ клеток, либо о том, что экспрессия CD38 повышается в клетках В-ХЛЛ в период активного деления и снижается в период покоя.

В другой работе этой группы проведено сравнение длин теломерных концов в CD38+ и CD38- популяциях. Теломеры — это гексамерные повторы на концах хромосом, которые укорачиваются с каждым циклом клеточного деления. Когда длины теломер достигают критической величины, клетка погибает по механизму апоптоза, поэтому длина теломер показывает пролиферативный анамнез клетки. Длина теломер может увеличиваться ферментом теломеразой. Этот процесс активно происходит в герминальных центрах, где В-клетки подготавливаются к тому, чтобы стать долгоживущими клетками памяти. В CD38+ клетках наблюдалась более высокая активность теломеразы, но длины теломерных концов в CD38+ и CD38-клетках у каждого конкретного пациента не различались. Последнее неудивительно: как CD38+, так и CD38-клетки принадлежат одному опухолевому клону. Таким образом, опухолевый клон В-ХЛЛ неоднороден: CD38+ популяция содержит достоверно больше клеток, недавно подвергавшихся делению. Эти данные имеют и прикладное значение. Хотя экспрессия CD38 слабо предсказывает клиническое течение у каждого отдельного пациента, прогностическая значимость CD38 на больших выборках больных хорошо установлена. Уровень CD38+ клеток, возможно, отражает скорость об-

новления опухолевого клона. Более высокая скорость обновления создает предпосылки к появлению субклонов с дополнительными цитогенетическими aberrациями. У многих пациентов нередко можно наблюдать изменение клинического течения В-ХЛЛ. В этом вопросе может иметь значение не столько давность, сколько динамика обновления опухолевого клона.

С этой темой пересекается интересная работа из клиники Mayo. S. Nowakowski и соавт. представили данные по прогностическому значению числа теней Боткина — Гумпрехта в мазке крови. Ранее этими авторами с помощью протеомного анализа было показано, что В-ХЛЛ характеризуется высокой экспрессией белка цитоскелета виментина и что уровень экспрессии виментина коррелирует с мутационным статусом генов вариабельного региона иммуноглобулинов (IgVh). Поскольку виментин играет ключевую роль в формировании цитоскелета, авторы предположили, что число теней Боткина — Гумпрехта может обратно коррелировать с уровнем виментина и иметь прогностическое значение. Авторы провели слепой анализ мазков крови, взятых от 75 больных В-ХЛЛ. В каждом мазке подсчитывали процент теней Боткина — Гумпрехта от общего числа лимфоцитов и сравнивали его с уровнем экспрессии виментина. Число разрушенных клеток составило в среднем 27% (4—72%). Их процент не коррелировал с лимфоцитозом и не менялся существенно во времени у каждого конкретного пациента. Авторы получили достоверную обратную зависимость между числом теней Боткина — Гумпрехта и уровнем экспрессии виментина. Более того, оказалось, что процент теней обратно коррелирует с выживаемостью. У больных, имеющих менее 30% теней Боткина — Гумпрехта, медиана времени до терапии составила 72,7 мес. В группе с числом теней менее 30% медиана не достигнута. Несомненно, что необходима большая независимая оценка числа теней Боткина — Гумпрехта как прогностического маркера. Вариант В-ХЛЛ без мутаций IgVh не сопровождается значительным разрушением клеток, возможно, потому, что клетки этого варианта обладают большим пролиферативным потенциалом и менее зависимы от микроокружения.

Клональная эволюция В-ХЛЛ

С увеличением срока наблюдения за больными, получавшими флударабинсодержащие курсы, отмечается все больше рецидивов и некоторые из них характеризуются иным качеством и трудно поддаются терапии. Выживаемость больных, у которых удается получить ответ на терапии второй линии, приемлема. Напротив, у больных с резистентностью к алкилирующим препаратам и, в особенности, к флударабину продолжительности жизни сопоставима с выживаемостью пожилых больных с рецидивами ОЛЛ. О механизмах резистентности клеток В-ХЛЛ до последнего времени было известно мало. Сегодня в нашем распоряжении имеется уже несколько исследований, посвященных клональной эволюции В-ХЛЛ на фоне современной терапии. На конференции была представлена работа немецкой группы, посвященная анализу цитогенетических aberrаций в динамике у 64 пациентов. Средний интервал между анализами составил 42 мес (23—73 мес). За этот период у 11 (17%) больных наблюдалась клональная эволюция. У 4 больных появилась делеция 17p, у 3 — делеция 6q21, у 2 — делеция 11q и у 1 — дупликация рай-

она 8q24. Наконец, у 3 пациентов исходно моноаллельная делеция 13q стала биаллельной. Клональная эволюция наблюдалась исключительно у больных с вариантом В-ХЛЛ без мутаций IgVh. Еще одно важное наблюдение состояло в том, что у всех пациентов ($n=10$), имевших делецию 17p исходно, в динамике отмечалась экспансия клеток-носителей делеции 17p. Четверо больных получали хлорамбуцил, 3 — флударабин, 2 — FC и 1 — ритуксимаб.

Сходная работа была опубликована Shanafelt в JCO в 2006 г. Авторы исследовали цитогенетические aberrации, наблюдавшиеся у больных в дебюте и на момент рецидива (медиана времени между анализами 7,8 года (1,9—11 лет)). Клональная эволюция наблюдалась у 18 (11%) из 159 больных, причем в группе без мутаций IgVh значительно чаще. У больных без мутаций IgVh выявлялись преимущественно del17p и del11q, в то время как у больных с мутациями — del13q. В совокупности эти данные говорят о том, что современная терапия алкилирующими препаратами и аналогами пуринов может селективировать субклоны с del17p и del11q. Нарушения пути p53 могут объяснять рефрактерность рецидивов болезни у многих больных. В аспекте кинетики обновления опухолевого клона важно, что высокая экспрессия CD38 наблюдается при варианте В-ХЛЛ без мутаций IgVh. Таким образом, более частое появление дополнительных хромосомных нарушений у больных без мутаций может объясняться более высокой скоростью обновления опухолевого клона. Однако это не объясняет специфичность aberrаций: при варианте без мутаций возникают преимущественно делеции 17p и 11q, тогда как при варианте с мутациями — преимущественно del13q.

Как свидетельствуют обе работы, клональная эволюция наблюдается относительно редко — у 11 и 17% больных. Это явно меньше процента больных с химиорезистентными рецидивами. Одна из причин этого несоответствия может заключаться в том, что FISH позволяет увидеть лишь строго определенные цитогенетические нарушения. Классическое кариологическое исследование позволяет увидеть больше, но его применение ограничивается тем, что клетки В-ХЛЛ нечасто удается стимулировать митогенами: митозы выявляются менее чем у половины больных. В этом смысле интересна работа C. Schoh и соавт. из Мюнхена. Авторам удалось улучшить методику культивирования клеток В-ХЛЛ и добиться выявления митозов в 98,7% случаев, чего ранее не удавалось никому. В качестве митогенов использовали иммуностимулирующий CpG-олигонуклеотид DSP30 и интерлейкин-2. В работе исследовано 446 случаев В-ХЛЛ с помощью модифицированной кариологической методики и FISH со стандартным набором проб (хромосома 12, ATM, TP53, DS13S25 и DS13S319). С помощью кариологического анализа цитогенетические aberrации были выявлены у 84% больных, в то время как с помощью FISH — только у 80,2%. Модифицированный кариологический анализ позволил выявить 97 сбалансированных и 169 (!) несбалансированных транслокаций приобретением или утратой хромосомного материала. В 1970-х годах Mittelman назвал хронический лимфолейкоз «золушкой» на фоне других гематологических опухолей, подразумевая, что специфических нарушений при хроническом лимфолейкозе нет. Пришло время, и «золушка» превратилась в настоящую прин-

цессу! У 28 больных были выявлены сбалансированные транслокации района 13q14. Это наблюдение свидетельствует о том, что механизмы утраты района 13q14 не единообразны. Более того, оно опровергает один из краеугольных камней теории, постулировавшей происхождение В-ХЛЛ из наивных клеток, не контактировавших с антигеном. Самым частым вариантом хромосомных нарушений при лимфомах являются транслокации. Парадоксально, но транслокации при ХЛЛ ранее не выявлялись почти никогда. Отсутствие транслокаций, возникающих во время соматической гипермутации, объяснялось тем, что опухолевая трансформация клетки-предшественницы В-ХЛЛ происходит до фолликулярной стадии. Отсутствие транслокаций, возникающих во время VDJ-рекомбинации, объяснялось тем, что развитие лимфомы по такому сценарию требует второго события, возникающего после контакта с антигеном. Работа С. Schoh говорит о том, что транслокации в опухолевых клетках В-ХЛЛ на самом деле возникают очень часто. Еще одно важное наблюдение в этой работе состоит в том, что у больных с делецией р53 выявлялось значительно больше хромосомных нарушений, чем у больных без этой делеции.

Терапия рецидивов В-ХЛЛ

Каковы современные подходы к лечению больных с делецией 17р? По-видимому, необходимо избегать тех вариантов лечения, которые могут стимулировать селекцию и экспансию р53-негативных субклонов. К таким видам терапии относятся облучение, использование алкилирующих препаратов, аналогов пуринов и ритуксимаба. Весьма вероятно, что больные, которые оказались резистентны к FCR, имели нарушения пути р53. В таких случаях нужно выбирать терапию, которая действует независимо от пути р53. Сегодня это кэмпас и высокие дозы стероидов. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний, в которых изучается эффективность кэмпаса в сочетании со стероидами или без них. На конференции были доложены результаты завершеного английского исследования UKCLL02, посвященного подкожному введению кэмпаса у больных с рефрактерностью к флударабину. Кэмпас назначали в стандартной дозе 30 мг трижды в неделю до максимального ответа (до 24 нед) в зависимости от результатов исследования костного мозга, которое проводилось каждые 6 мес. При отсутствии ответа на 6-й неделе к терапии добавляли флударабин перорально по 40 мг/м² в течение 3 дней каждые 4 нед. Включено 50 больных, средний возраст 64 года (41–79 лет). Средняя продолжительность терапии кэмпасом составила 18,8 нед (1,6–24 нед). На монотерапии кэмпасом получено 5 ПР без МОБ, 2 ПР с МОБ, 15 частичных ремиссий (ЧР). У 25 больных монотерапия была неэффективна, 2 умерли во время лечения. Флударабин был добавлен к терапии у 17 пациентов (6 в ЧР и 11 без ответа) и улучшил ответ у троих: двое пациентов с рефрактерностью к кэмпасу достигли ЧР, 1 пациент — ПР. На фоне терапии было зарегистрировано 18 эпизодов реактивации CMV-инфекции, но все они успешно излечены с помощью противовирусной терапии. Медиана общей выживаемости у достигших ремиссии больных составила 25 мес, у рефрактерных больных — 13 мес. По заключению авторов, подкожная лекарственная форма переносилась существенно лучше внутривенной.

Исследователи из MD Anderson Cancer Center представили данные о переносимости и эффективности режима CFAR, включающего все наиболее активные при В-ХЛЛ препараты. Схема: циклофосфан 250 мг/м² с 3-го по 5-й день, флударабин 25 мг/м² с 3-го по 5-й день, кэмпас 30 мг в 1, 3 и 5-й дни и ритуксимаб 375–500 мг/м² во 2-й день. В качестве премедикации перед моноклональными антителами в 1-й день назначали метилпреднизолон (125 мг), на 2, 3 и 5-й дни — гидрокортизон в дозе 50 мг. Курсы повторялись каждые 28 дней. В качестве сопроводительной терапии использовали бисептол 2–3 раза в неделю и валациклоvir или валганциклоvir на весь период лечения и в течение 2 мес после его окончания. В исследование включены 79 пациентов, из которых 74 завершили терапию. Средний возраст больных 58 лет (39–79 лет). Большинство больных были тяжело предлечены (среднее число вариантов терапии в анамнезе — 3, разброс от 1 до 14). 43 больных ранее получали FCR и 10 — FC. Было получено 18 (24%) ПР, 2 нодулярных ЧР и 28 ЧР. Общий ответ составил 65%. 22 пациента были рефрактерны к терапии. Эрадикация МОЮ, оцениваемая с помощью двухцветной проточной цитофлуориметрии, была достигнута у 100% больных в ПР, у 1 больного из двух с нодулярной ЧР и у 50% больных с ЧР. Из 32 больных с рефрактерностью к флударабину 13% достигли ПР и 30% ЧР. 16 больных имели делецию 17р; у 44% из них был получен ответ на лечение. В группе больных, ранее получавших FCR (n=43), зарегистрировано 19% ПР и 37% ЧР, в группе FC — 10 и 60 соответственно.

Большинство больных получили более 3 циклов (1–6), хотя терапию часто приводилось прерывать из-за миелосупрессии. Все 6 циклов удалось провести у 23% больных. Нейтропения III и IV степени наблюдалась на 20 и 39% циклов соответственно, тромбоцитопения III и IV степени — в 17 и 15%. CMV-инфекция, потребовавшая терапии, развилась у 12 больных. Авторы отметили, что скрининг на CMV, проводившийся перед каждым курсом, не помог выявить пациентов с высоким риском и предупредить клинически явную инфекцию. Таким образом, судя по представленным данным, курс CFAR переносится довольно тяжело. Однако этот режим может применяться у больных, которые ранее получали FCR, в чем и состоит основной вывод авторов.

Группа J. Byrd исследовала режим FCR плюс люмиликсимаб. Люмиликсимаб — приматизированное моноклональное антитело против CD23. Люмиликсимаб вводили в первый день каждого цикла FCR. 3 больных получили его в дозе 375 мг/м², 28 — в дозе 500 мг/м². Больные ранее получили в среднем 2 варианта (1–9). Нейтропения, в том числе осложненная лихорадкой, наблюдалась у половины больных. 2/3 больных получили более 3 циклов химиотерапии. Общий ответ на терапию составил 70%. 48% больных достигли ПР, 10% — ЧР и 13% — неподтвержденных ЧР.

Еще одна комбинация, основанная на флударабине и ритуксимабе, — курс OFAR: оксалиплатин 25 мг/м² с 1-го по 4-й день, флударабин 30 мг/м² на 2-й и 3-й дни, цитарабин 1 г/м² на 2-й и 3-й дни, ритуксимаб 375 мг/м² на 3-й день, пегфилграстим 6 мг на 6-й день. Курсы повторялись каждые 28 дней. Этот режим проводился только у больных с синдромом Рихтера и пациентов с рефрактерностью к флударабину. Анализ доступны 37

больных. Из них 14 имели синдром Рихтера и 23 были рефрактерны к флударабину. У половины больных удалось провести 2 и менее курсов терапии. Трансфузии эритроцитов и тромбоцитов потребовались на 56 и 61% циклов соответственно. У 14 больных с синдромом Рихтера было получено 3 ПР и 4 ЧР (общий ответ 58%). У 23 больных с рефрактерностью к флударабину получены 1 нодулярная ЧР и 5 ЧР.

Терапия первой линии В-ХЛЛ

На конференции были представлены две работы, дополняющие результаты ранее опубликованного исследования UK LRF CLL4. Протокол UK LRF CLL4 был открыт в феврале 1999 г. и завершен в ноябре 2004 г. В этом исследовании больные рандомизировались на три группы: монотерапию хлорамбуцилом, монотерапию флударабином и комбинированную терапию циклофосфаном и флударабином (FC). Исследование, в которое были включены 777 больных, показало значительное превосходство курса FC над другими вариантами терапии (см. рисунок).

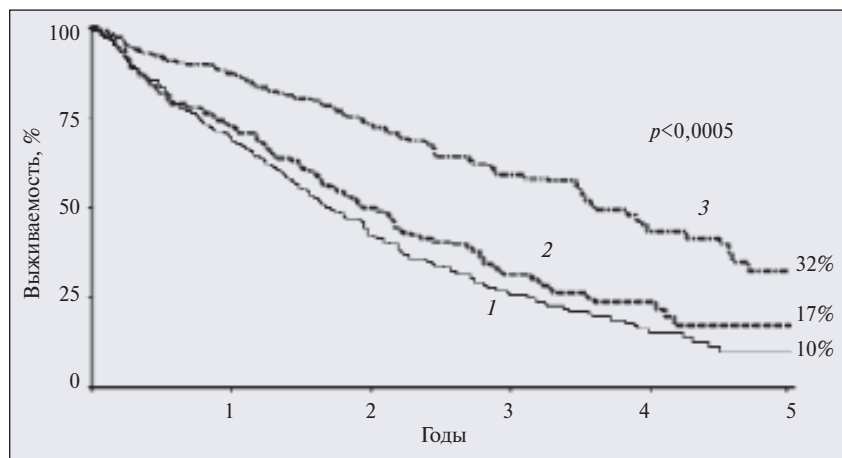
Однако не было получено различий в общей выживаемости. Одна из публикаций на конференции ASH (2006) посвящена анализу причин отсутствия различий в общей выживаемости. Авторы связывают это с тем, что большинство пациентов в рецидиве получали флударабинсодержащие курсы терапии. Назначение терапии 2-й линии потребовалось 180 больным: 125 (68%) после хлорамбуцила, 44 (26%) после флударабина, 11 (6%) после FC. 70% больных в ветке хлорамбуцила в качестве терапии 2-й линии получали FC +/- ритуксимаб. Из них общий ответ составил 74%, причем 13% больных достигли ПР. Эти результаты превосходили эффективность хлорамбуцила в первой линии. Общий ответ в группе, получавшей исходно хлорамбуцил, составил 68%, ПР — 8%. Успешная противорецидивная терапия у большинства больных, получавших хлорамбуцил, объясняет отсутствие различий в общей выживаемости.

Вторая публикация посвящена определению чувствительности к препаратам. Результаты говорят о том, что определение чувствительности к флударабину и циклофосфану до терапии может с высокой долей вероятности предсказывать успех этой терапии. Ответ на лечение был получен у 90% больных, у которых наблюдалась чувствительность к химиопрепаратам *in vitro*. Напротив, у больных с резистентностью к химиопрепаратам *in vitro* ответ был получен только в 30% случаев. Анализ на чувствительность к химиопрепаратам *in vitro* может стать важным дополнением к обследованию больных В-ХЛЛ в будущем.

Результаты этого исследования, а также ранее опубликованного исследования CLL4 немецкой группы, по-видимому, окончательно обосновывают применение FC в терапии первой линии у большинства больных В-ХЛЛ без неблагоприятных цитогенетических аберраций. Они также показывают, что у монотерапии флударабином в современной тактике ведения В-ХЛЛ практически не осталось места. Мо-

нотерапия флударабином, даже в редуцированных дозах, может применяться у пожилых больных с неблагоприятным соматическим статусом, и в такой ситуации она не имеет существенных преимуществ перед хлорамбуцилом. С другой стороны, флударабин эффективен у больных с рефрактерностью к хлорамбуцилу. Пожилым больным, у которых опухоль перестает контролироваться хлорамбуцилом, можно предлагать монотерапию флударабином.

Одним из ожидаемых событий на конференции ASH 2006 г. стала публикация результатов исследования CAM307, в котором сравнивались эффективность и безопасность моноклонального антитела кэмпаса и хлорамбуцила у первичных больных с В-ХЛЛ. Важнейшая задача исследования CAM 307 состояла в установлении характера токсичности монотерапии кэмпасом у первичных больных. Если применение более токсичных вариантов лечения оправдано в ситуации рецидива, то использование их в терапии первой линии должно быть жестко обосновано. Это объясняет дизайн исследования. В качестве сравнения выбран хлорамбуцил как наименее токсичный и до сих пор наиболее часто используемый препарат у первичных больных В-ХЛЛ. Кэмпас вводили внутривенно в дозе 30 мг/м² 3 раза в неделю в течение до 12 нед. Хлорамбуцил назначали перорально в дозе 40 мг/м² внутрь сразу всю дозу, раз в 28 дней, всего 12 циклов. В исследование включены 297 больных в 44 центрах из 13 стран (США и европейские страны), 213 мужчин и 84 женщины, средний возраст 60 лет (35—86 лет). Кэмпас получили 149 больных, хлорамбуцил — 148 больных. У больных, получавших кэмпас, частота ПР оказалась в 12 раз выше, чем у получавших хлорамбуцил (24,2 против 2%; $p < 0,0001$). Общий ответ в группе кэмпаса составил 83,2%, в группе хлорамбуцила — 56,1% ($p < 0,0001$). Особенно интересен анализ ответа на терапию в зависимости от цитогенетических аберраций. У больных с высоким риском (делеция 17p) на хлорамбуциле не удалось получить ни одной ПР, а на кэмпасе — 27%. Общий ответ на кэмпас в подгруппе больных с делецией 17p был в 3 раза выше (64%), чем на хлорамбуциле (20%). На конференции были впервые представлены данные по выживаемости. Терапия кэмпасом позволила значительно увеличить беспрогрессивную выживаемость. Особенно значимые различия



Протокол UK LRF CLL4: беспрогрессивная выживаемость.
1 — хлорамбуцил (n=387), 2 — флударабин (n=194), 3 — FC (n=196)

были получены в подгруппах больных с неблагоприятными цитогенетическими аберрациями. Так, медиана беспрогрессивной выживаемости у больных с делецией 17p, получавших кэмпас, составила 10,7 мес, а у получавших хлорамбуцил — 2,2 мес. У больных с трисомией 12 медианы составили 18,3 мес (кэмпас) и 12,9 мес (хлорамбуцил). Токсические осложнения III/IV степени наблюдались у 41,5% больных, получавших кэмпас, и у 21,1% получавших хлорамбуцил, причем различия обусловлены преимущественно непосредственными реакциями на введение кэмпаса (лихорадка, озноб, тошнота, рвота и гипотензия). Что касается других видов токсичности, то достоверные различия получены по частоте нейтропении и инфекций, особенно CMV.

Как можно интерпретировать результаты этого исследования? Исследование CAM 307 показывает, что кэмпас незначительно превосходит хлорамбуцил по токсичности. До сих пор хлорамбуцил считается наименее токсичным видом лечения В-ХЛЛ, причем именно профиль токсичности хлорамбуцила служит исходным уровнем, с которым сравниваются другие виды лечения. Основные различия касаются CMV-инфекции и реакций на введение. Терапия кэмпасом требует регулярного определения реактивации CMV. Реакций на введение, возможно, удастся избежать благодаря подкожному введению кэмпаса. Говоря о возможности применения кэмпаса в терапии первой линии В-ХЛЛ, следует учитывать, что у большинства больных можно получить хороший эффект на терапии алкилирующими препаратами или флударабином. Тем не менее около 20% первичных больных имеют крайне неблагоприятный прогноз. Сегодня мы научились выявлять эту прогностически неблагоприятную группу больных с помощью цитогенетического анализа. Наличие в дебюте В-ХЛЛ или в динамике нарушений пути p53 с высокой долей вероятности говорит о резистентности к препаратам, которые повреждают ДНК и нарушают ее репарацию (т.е. к флударабину и циклофосфану). У этих пациентов логично применять лечение, которое действует независимо от инактивации пути p53. Исследование CAM 307 показывает, что хлорамбуцил эффективен у большей части больных с нормальным кариотипом и трисомией 12, в то время как у больных с делецией 17p и 11q его эффективность невелика. Именно в этой категории пациентов кэмпас оказался значительно эффективнее хлорамбуцила, поэтому для таких пациентов кэмпас может и должен стать оптимальным терапевтическим выбором.

Итак, выбор терапии сегодня зависит от прогностических факторов, возраста и соматического статуса больных. Всем больным, у которых имеются показания к терапии, необходимо проводить первичный скрининг на делецию 17p. Больные с делецией 17p должны получать терапию кэмпасом в первой линии. У относительно молодых пациентов с благоприятным соматическим статусом доказательным выбором является режим FC. Предварительные данные говорят о более высокой эффективности курса FCR, но пока нет результатов рандомизированных исследований. Пожилые пациенты с множеством сопутствующих заболеваний могут получать монотерапию хлорамбуцилом или флударабином.

Терапия рецидива зависит от срока его наступления и клинических проявлений. Прогрессию на фоне лечения или ранний рецидив, возникший в течение го-

да после окончания терапии, следует трактовать как первичную резистентность. В таких случаях следует выбирать кэмпас или кэмпассодержащие режимы. При позднем рецидиве, по-видимому, возможно повторное проведение флударабинсодержащих курсов в сочетании с моноклональными антителами (режимы FCR, FC-Cam) или митоксантроном (FCM). Не потеряли своего значения в качестве терапии рецидивов курсы CVP и CHOP. Тактика ведения синдрома Рихтера не разработана. В терапии этого осложнения могут применяться режимы второй линии агрессивных лимфом (DHAP, ESHAP и др.). Применение для терапии синдрома Рихтера таких курсов, как OFAR, CFAR и FAND-Cam, является пока экспериментальным подходом.

Современные аспекты патобиологии, прогноза и лечения периферических Т/НК-клеточных лимфом

Подготовлено В.А. Дорониным (ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»)

Т/НК-клеточные лимфомы являются сравнительно редкими опухолями и составляют около 10% всех неходжкинских лимфом. Т-клеточные лимфомы имеют иммунофенотип посттимических лимфоцитов и на основании структуры Т-клеточного рецептора подразделяются на лимфомы, имеющие происхождение из $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов. $\gamma\delta$ Т-клетки наряду с НК-клетками входят в состав клеток, обеспечивающих врожденный иммунитет, и их функция не зависит от предварительной антигенной стимуляции. $\gamma\delta$ Т-клетки составляют менее 5% нормальных Т-лимфоцитов и имеют в организме характерное распределение, ограниченное в основном красной пульпой селезенки, эпителием кишечника и другими эпителиальными зонами. Именно эти анатомические регионы чаще всего поражаются при $\gamma\delta$ Т-клеточных лимфомах. В последнее время активно изучаются цитолитические молекулы и их связь с клеточным происхождением и функцией. Гранзимы являются основными ферментами цитотоксических гранул Т- и НК-клеток, вызывающими перфорацию мембраны клеткомешей и клеточную гибель. К настоящему моменту известно 5 гранзимов, которые схожи по структуре, но различаются по субстратной специфичности и хромосомной локализации кодирующих их генов. Гранзим-М является новым белком этого семейства. Предполагается, что он играет ключевую роль в эффекторной фазе врожденного иммунного ответа. Его экспрессия ограничена только НК-клетками, CD3+CD56+ Т-клетками и $\gamma\delta$ Т-клетками. В других популяциях цитотоксических Т-лимфоцитов этот фермент отсутствует. Таким образом, он может служить маркером лимфоцитов, обеспечивающих врожденный иммунный ответ. Клетки врожденного иммунитета играют основную роль в первой, более примитивной линии защиты организма. Их активность проявляется в основном в слизистых оболочках и коже. Многие Т/НК-клеточные лимфомы встречаются в основном у детей и в молодом возрасте. К ним относятся НК-клеточный лейкоз, фульминантное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, ассоциированное с вирусом Эпштейна — Барр, $\gamma\delta$ Т-клеточные лимфомы, поражающие желудочно-кишечный тракт.

Популяция Т-клеток, участвующих в приобретенном иммунном ответе, в функциональном отношении более гетерогенна и включает в себя наивные, эффек-

торные (регуляторные и цитотоксические) лимфоциты и Т-лимфоциты памяти. С недавнего времени подробно охарактеризована новая субпопуляция Т-лимфоцитов — Т-хелперы фолликулярного центра (Т_{FC}). Они имеют уникальный фенотип, экспрессируя наряду с Т-клеточными антигенами (CD4, CD57) маркеры, характерные для В-лимфоцитов герминального центра — BCL6 и CD10. Их биологическая роль заключается в выработке хемокинов (CXCR5 и CXCR13), индуцирующих пролиферацию фолликулярных дендритических клеток и миграцию В-лимфоцитов в лимфатический узел (E.S. Jaffe).

На конгрессе ASH был представлен современный анализ некоторых нозологических форм Т/НК-клеточных опухолей.

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИЛТ)

Чаще встречается в пожилом возрасте. Основные клинические проявления заболевания — генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, поражение кожи, В-симптомы. Опухолевые Т-клетки имеют фенотип Т_{FC}-лимфоцитов. Недавно двумя независимыми исследовательскими группами была выявлена высокая экспрессия CXCR13 при этом заболевании. Биологическая функция этого хемокина позволяет объяснить пролиферацию В-лимфоцитов, которая является характерной особенностью АИЛТ. В рамках международного проекта по изучению Т-клеточных лимфом (International T-cell Lymphoma Project) проанализировано 1159 случаев Т/НК-клеточных опухолей, исключая грибовидный микоз и синдром Сезари, из 21 центра в 13 странах Северной Америки, Европы и Азии. Группой авторов (T. Ruediger, B. Coiffier, D.D. Weisenburger, M. Federico) было показано, что АИЛТ составляет 21% всех периферических Т-клеточных лимфом (ПТКЛ). При анализе 243 случаев у 76% больных на момент диагностики наблюдалась генерализованная лимфаденопатия. Интересным фактом было наличие у трех пациентов только экстранодального поражения. Самым частым кожным проявлением заболевания являлась эритродермия (21%). Гемолитическая анемия наблюдалась в 13% случаев. 50% больных имели диспротеинемию, причем у 8% была выявлена моноклональная секреция парапротеина. Анемия, гипергаммаглобулинемия и повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) наблюдались существенно чаще, чем при периферической Т-клеточной лимфоме, неспецифицированной (ПТЛН). В отличие от ПТЛН при АИЛТ у значительно большего количества больных (89%) диагностированы III и IV стадии заболевания. Несмотря на это, 5-летняя общая выживаемость при этих двух нозологиях не различается (33%). На прогноз влияли факторы, объединенные в ПИТ (прогностический индекс для Т-клеточных лимфом: возраст старше 60 лет, повышенный уровень ЛДГ, соматический статус по ECOG II, III и выше стадии заболевания, 2 или более экстранодальных очага, поражение костного мозга). В дополнение к ПИТ сниженный уровень тромбоцитов (менее 150 000 в 1 мкл) оказывал влияние на общую выживаемость, а наличие В-симптомов — на бессобытийную.

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ТЛЛВ)

В рамках этого же проекта другой группой исследователей (J. Suzumija и соавт.) было продемонстрировано, что ТЛЛВ составляет 10,9% всех ПТКЛ. В Север-

ной Америке и Европе заболевание встречается сравнительно редко (2 и 1,5 соответственно), тогда как в Азии значительно чаще (24,8% всех ПТКЛ). Клиническая картина у 87% больных соответствовала лимфоме, т.е. преимущественно поражались лимфатические узлы. Средний возраст пациентов составил 60 лет. Соотношение мужчин и женщин 1:1. В-симптомы, соматический статус 2—4 (ECOG), два и более экстранодальных очага отмечены в 31, 23 и 34% случаев соответственно. Поражение костного мозга наблюдалось у 28% больных. Большинство пациентов (73%) на момент установления диагноза имели IV стадию заболевания. 5-летняя общая выживаемость составила 14,4%, бессобытийная — 12,1%. Наиболее значимыми прогностическими факторами являлись наличие В-симптомов, уровень тромбоцитов менее 150 000 в 1 мкл, более 20% атипичных клеток в крови, более 20% Ki67+ клеток. 91% больных проводилась комбинированная полихимиотерапия, включающая антрациклины. Общий ответ составил 69%, ПР достигнута в 33% случаев. Рецидив заболевания констатирован у 63% пациентов. Вне зависимости от используемой схемы полихимиотерапии различий в общей и бессобытийной выживаемости не получено.

Учитывая вирусную природу этой лимфомы (HTLV-I) и ограниченные возможности химиотерапии, ТЛЛВ можно считать уникальной моделью для внедрения в практику экспериментальных видов лечения. Комбинация α -интерферона и зидовудина (AZT/INF, азидотимидин/интерферон) позволяет получить ответ в 67—92% случаев. Наилучшая медиана общей выживаемости (17 мес) достигнута при комбинированном использовании двух курсов СНОР в качестве инициальной терапии с последующим применением AZT/INF + этопозид. *In vitro* продемонстрирована активность ингибиторов протеосом (бортезомиб). Противоопухолевая активность конъюгированных и неконъюгированных моноклональных антител к рецептору интерлейкина-2, CD25 в сочетании с химиотерапией в настоящее время активно изучается. S. Simpson и соавт. для лечения ТЛЛВ использовали комбинацию СНОР и анти-CD25 моноклонального антитела даклизумаба (Zenarax-Roche). В исследование были включены 10 пациентов, не получавших ранее химиотерапии, содержащей антрациклины. Даклизумаб вводили в дозе 1 мг/кг внутривенно на 7-й и 14-й дни первого цикла терапии и в 1-й день со 2-го по 6-й циклы. ПР достигнута у 50% пациентов. У двоих больных она сохраняется спустя 24 мес наблюдения. Терапия не сопровождалась значимыми токсическими явлениями и вирусными инфекционными осложнениями.

Анаплазированная крупноклеточная лимфома (АККЛ)

АККЛ подразделяется на три основные группы в зависимости от экспрессии ассоциированной с АККЛ тирозинкиназы (АЛК) и клинических проявлений заболевания: АЛК-позитивная АККЛ, АЛК-негативная АККЛ и первичная АККЛ кожи. АЛК-позитивная АККЛ чаще встречается в молодом возрасте (средний возраст моложе 30 лет) и имеет более благоприятный прогноз, чем АЛК-негативная АККЛ (средний возраст 50—60 лет). 5-летняя общая выживаемость при использовании антрациклинсодержащих схем химиотерапии составляет 60—93% для АЛК-позитивного варианта заболевания и 11—46% для АЛК-негативного.

В одном из европейских исследований (М.С. Le Deley и соавт.) изучались факторы прогноза при АККЛ у детей. В исследование были включены 235 пациентов, получавших интенсивную химиотерапию, аналогичную используемой при В-клеточных лимфомах. ПР достигнута в 88% случаев, 5-летняя общая выживаемость составила 81%. На риск развития прогрессии/рецидива влияли три основных фактора:

- поражение лимфатических узлов средостения;
- поражение внутренних органов (легкие, печень или селезенка);
- поражение кожи.

В группе с благоприятным прогнозом (89 больных без поражения средостения, внутренних органов, кожи) беспрогрессивная 5-летняя выживаемость составила 89%, в группе с неблагоприятным прогнозом, которая включала 150 больных, — только 61%.

На сегодняшний день не существует единого стандарта химиотерапии в лечении Т/НК-клеточных лимфом. Частота ПР при использовании терапии СНОР крайне вариабельна. Однако 5-летняя общая выживаемость не превышает 30%. Интенсификация химиотерапии (HyperCVAD и др.) не позволила добиться сколько-нибудь существенных результатов, за исключением АККЛ в педиатрической практике, поэтому особую актуальность приобретает разработка новых методов лечения, включающих использование различных биологических агентов с прицельным механизмом действия и их сочетание с химиотерапией. Так, при Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе (Т-ПЛЛ) наиболее эффективным препаратом является алемтузумаб (Campath-1H, анти-CD52), позволяющий получить полную ремиссию у 60% резистентных к химиотерапии пациентов. В стадии клинических исследований находятся и другие антитела к различным антигенным детерминантам: анти-CD4 (занолимумаб), анти-CD2, анти-CD30 (SGN-30)

Множественная миелома (ММ)

Подготовлено С.С. Бессмельцевым (Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Росздрава)

Несколько докладов на секционных заседаниях были посвящены фундаментальным исследованиям. За последние несколько лет получены новые данные по патогенезу ММ, причем большое внимание в настоящее время уделяется протеосомам. Протеосома — это энзимный комплекс, присутствующий во всех клетках и расщепляющий многочисленные типы белков, многие из которых являются регуляторными белками, контролируемыми клеточным циклом. Установлено, что протеосомы вызывают протеолиз эндогенного ингибитора ядерного фактора κВ (NF-κB), IκB. Каждая протеосома работает в комплексе с маркерным белком убиквитин, поэтому этот процесс в целом называется убиквитин-протеосомным путем и является основным способом расщепления белков во всех клетках. Вследствие расщепления IκB NF-κB высвобождается и перемещается из цитоплазмы в ядро, где регулирует транскрипцию белков, стимулирует рост опухолевых клеток и снижает их чувствительность к апоптозу. Активация NF-κB усиливает экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), расположенных на поверхности

клеток стромального микроокружения и гемопоэтических клеток, что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий. Показано, что NF-κB через молекулы клеточной адгезии увеличивает секрецию стромальными клетками ростовых и антиапоптотических цитокинов (интерлейкин-6), фактора некроза опухоли-α (ФНО), инсулиноподобного фактора роста 1, ангиогенных факторов роста (VEGF, bFGF), что ведет к активации роста опухолевых клеток и подавлению их апоптоза. Антиапоптотическое действие NF-κB проявляется также через увеличение экспрессии Bcl-2 и XIAP и подавление проапоптотических молекул BAX. В результате повышаются выживаемость миеломных клеток и их устойчивость к лечению, а неоангиогенез обеспечивает опухолевым клеткам поступление питательных веществ и удаление продуктов распада.

Была представлена тактика лечения больных ММ, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Инициальная терапия таких пациентов основана на использовании новых препаратов строго направленного патогенетического действия — талидомида, леналидомида, бортезомиба, которые представляют собой реальную альтернативу ТГСК. Действие этих препаратов направлено на конкретные мишени (апоптоз, ангиогенез и т.д.), поэтому их использование позволяет осуществить последовательную блокаду внутриклеточных сигнальных путей. Они способны влиять и на опухолевые клетки, и на клетки стромального микроокружения, и на взаимодействие между ними. Предложены следующие протоколы: MDT — мелфалан + дексаметазон + талидомид; MPT — мелфалан + преднизолон + талидомид; R-MP — мелфалан + преднизолон + леналидомид; VMP — мелфалан + преднизолон + бортезомиб; ThaDD — талидомид + липосомальный доксорубин + дексаметазон. Отмечены явные преимущества этих протоколов перед стандартной программой MP. Так, при использовании MPT общий ответ составил 76%, а MP — 47,6%, в том числе количество ПР — 15,5 и 2,4% соответственно. Отмечено, что программа VMP как малотоксичная может успешно применяться у лиц пожилого возраста (старше 65 лет). Согласно полученным результатам, эффективность данной комбинации по критериям ЕВМТ у этой категории больных составила 89%, включая 43% ПР.

Были доложены результаты лечения 646 больных ММ с рецидивом или резистентностью к химиотерапии бортезомибом в комбинации с липосомальным доксорубином (доксилон). Оказалось, что такое сочетание препаратов более эффективно, чем монотерапия бортезомибом, что характеризовалось увеличением общей и безрецидивной выживаемости. Однако исследование эффективности этой комбинации препаратов еще не закончено. Окончательные результаты лечения больных ММ будут доложены на следующем ежегодном конгрессе.

При использовании талидомида и леналидомида существует риск развития тромбозомболических осложнений, особенно в комбинированной терапии с дексаметазоном (3—20%) и антрациклинами (10—58%). Талидомид активирует коагуляционный каскад, повышает агрегационную способность тромбоцитов и снижает, особенно в течение 1-го месяца лечения, уровень

растворимого тромбомодулина. При назначении талидомида в комбинации с доксорубицином одновременно наблюдается увеличение экспрессии PAR-1 эндотелиальными клетками. В связи с этим терапия талидомидом требует контроля системы гемостаза. Кроме того, было отмечено, что при лечении анемии у больных ММ успешно используются рекомбинантные эритропоэтины. Однако в случае одновременного применения талидомида число тромбоэмболических осложнений возрастает. Так, были доложены предварительные результаты по использованию талидомида в сочетании с эритропоэтином у 76 больных ММ (протокол S0232). Оказалось, что среди больных, получавших такую терапию, частота тромбоэмболических осложнений составила 31%, а в группе больных, не получавших эритропоэтин, — 14%. Предполагают, что эритропоэтин изменяет тромбогенные свойства эндотелиальных клеток экстрацеллюлярного матрикса, увеличивает экспрессию тканевого фактора, включая экспрессию TAFI, и таким образом подавляет фибринолиз. Использование эритропоэтина с талидомидом оказывает синергичное воздействие на гемокоагуляционный каскад, что и приводит к увеличению частоты тромбоэмболических осложнений. Для их профилактики рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины, варфарин, аспирин.

Несколько сообщений было посвящено бортезомибу, действие которого основано на ингибировании функции протеосом и многочисленных сигнальных путей, регулирующих разрушение белков. Отмечено, что бортезомиб, являясь ингибитором протеосом, подавляет активность NF-κB, снижает экспрессию адгезивных молекул на поверхности клеток стромального микроокружения и опухолевых клеток. В результате уменьшается продукция цитокинов (интерлейкин-6, ФНО), ангиогенных факторов роста (VEGF) и снижается экспрессия антиапоптотического протеина Bcl-2. Таким образом, бортезомиб блокирует ключевые факторы роста и выживания опухолевых клеток, оказывает мощное воздействие на апоптоз и ангиогенез. Кроме того, *in vitro* и *in vivo* в опытах на мышах было обнаружено, что бортезомиб ингибирует активность остеокластов, воздействуя на основные индукторы остеокластов: рецептор активатора NF-κB, лиганд (RANKL) и макрофагально-воспалительный протеин 1α. Бортезомиб оказывает влияние на систему RANKL/остеопротегерин, которая представляет собой центральный путь активации остеокластов. Более того, выяснилось, что бортезомиб обладает остеобластическим эффектом, повышая число и функциональную компетентность остеобластов, что необходимо для восстановления нормальной перестройки костной ткани.

Практический интерес представляют сообщения, посвященные применению бисфосфонатов при ММ. Подчеркнуто, что бисфосфонаты являются частью стандартной терапии ММ. Однако в последние годы увеличилась частота развития на фоне длительного применения бисфосфонатов (памидронат, золедронат) остеонекроза челюстных костей (1,8—12,8%). Механизм бисфосфонатоиндуцированного остеонекроза на сегодняшний день неясен. Предполагают, что бисфосфонаты могут нарушать васкуляризацию кости. Мощное подавление бисфосфонатами функции остеокла-

стов приводит к снижению костной резорбции и подавляет нормальный обмен и ремоделирование кости, что ведет к накоплению микроповреждений и снижению механической прочности кости. В качестве факторов риска остеонекроза рассматривались заболевания периодонта, сопутствующая инфекция полости рта, кариес, кортикостероидная терапия, микротравмы, травмы костей челюсти в анамнезе или произведенные в прошлом хирургические операции на этих костях. Отмечено, что чаще остеонекроз костей возникает после длительного (более 2 лет) применения бисфосфонатов. В связи с этим сделан вывод, что бисфосфонаты должны назначаться больным ММ, но следует учитывать факторы риска, лечение необходимо осуществлять под контролем стоматолога, а длительность применения бисфосфонатов в случае достижения ремиссии и стабилизации опухолевого процесса не должна превышать 2 лет. Если активность ММ сохраняется, то бисфосфонаты могут использоваться, но не ежемесячно, а 1 раз в 3 мес.

Важнейшую роль в лечении ММ по-прежнему играет ТГСК. По этой проблеме на конгрессе были заслушаны доклады из ведущих клиник Европы и США. Была подчеркнута роль двойной аутологичной ТГСК. По результатам исследования французской кооперативной группы по изучению миеломы, выполнение одинарной ауто-ТГСК обеспечивает 7-летнюю общую выживаемость больных ММ на уровне 21%, а двойной — 42%. 7-летняя безрецидивная выживаемость за этот же период наблюдения в группе больных, получивших одинарную ауто-ТГСК, составила 10%, двойную — 20%. За последние годы благодаря применению эффективных методов заготовки достаточного количества стволовых клеток из крови или костного мозга доноров, использованию молекулярно-биологических методов типирования HLA-антигенов II класса и более существенной редукции опухолевого клона у больных ММ до проведения им ТГСК, а также в результате снижения токсичности режимов кондиционирования и посттрансплантационной летальности больных результаты алло-ТГСК значительно улучшились. В частности, представлен анализ результатов алло-ТГСК больным ММ в периоды 1983—1993 гг. и 1994—1998 гг. Показано, что медиана выживаемости больных ММ в течение первого периода составляла 10 мес, в течение второго — 50 мес. В качестве индукционной терапии больных, подлежащих ТГСК, предлагается использовать не программу ВАД, а программы, содержащие препараты направленного действия последнего поколения (талидомид, бортезомиб). Так, получены высокие результаты лечения больных с применением талидомида (Total Therapy II) или бортезомиба (Total therapy III) в индукционном периоде, затем назначения этих же препаратов после осуществления трансплантации и далее в поддерживающей терапии. Частота ПР при таком лечении достигает 60—80%.

Разрабатываются и новые препараты (пока *in vitro* и *in vivo* в модельных опытах на мышах) — ингибитор киназной адгезии TAE226, подавляющий активность миеломных клеток, гуманизированные анти-IGF-1R моноклональные антитела (AVE1642), которые в комбинации с бортезомибом индуцируют апоптоз миеломных клеток, и анти-VEGF антитела.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ПО ВОПРОСАМ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Подготовлено А.Г. Туркиной (Гематологический научный центр РАМН)

С 14 по 16 сентября 2006 г. в Санкт-Петербурге состоялась международная конференция «5 лет гливека в России», посвященная различным вопросам лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ). В ней приняли участие около 280 практических врачей и ученых почти из всех регионов России, а также известные специалисты из США, Германии и Италии.

Ниже мы приводим краткое содержание лишь некоторых выступлений. В связи с важностью обсуждаемых вопросов прилагается и список литературы, по которому читатель может более полно ознакомиться с проблемой.

За последние годы благодаря внедрению в клиническую практику нового препарата гливека (иматиниб мезилат) достигнуты блестящие результаты в лечении ХМЛ. Недавно опубликованные данные 5-летнего наблюдения за больными ХМЛ, получавшими гливек в качестве терапии первой линии, показывают, что вероятность достижения полного гематологического ответа (ПГО) составляет 96%. Особенно важно отметить, что частота полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО; снижения уровня транскрипта BCR-ABL на 3 порядка — в 1000 раз и даже более) повышается после 12 мес терапии. Частота ПЦО через 60 мес лечения выросла с 69 до 87% [1]. В целом расчетная общая 5-летняя выживаемость больных, получающих гливек в качестве терапии первой линии, составляет 89%, что позволяет считать иматиниб «золотым стандартом» первой линии лечения у всех больных с впервые выявленной хронической фазой (ХФ) ХМЛ. Прогрессирование заболевания и развитие фазы акселерации (ФА) или бластного криза (БК) было отмечено у 7% больных, причем такие случаи были даже у отдельных больных с ПЦО. В то же время у больных с ПЦО и снижением уровня транскрипта BCR-ABL на 3 порядка и более риск прогрессирования в ФА почти равен нулю [1].

Важной составляющей, обеспечивающей достижение этих результатов, является решение вопросов организации здравоохранения — как проблемы диагностики и лечения, так и обеспечения препаратом.

В своем вступительном слове директор ГНЦ РАМН акад. А.И. Воробьев подчеркнул важность проблемы организации лечения ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы и, в частности, препаратом гливек. Разработанная ГНЦ РАМН Всероссийская программа по оказанию качественной медицинской помощи больным ХМЛ и программа «Право жить» компании «Новартис Фарма» (Швейцария) позволили значительно улучшить уровень цитогенетической и молекулярной диагностики за счет создания цитогенетических центров в ряде городов России. До начала данного проекта возможность проведения цитогенетических исследований была крайне ограничена.

Цитогенетические лаборатории были сосредоточены в нескольких крупных научно-исследовательских институтах гематологии: ГНЦ РАМН (Москва), НИИ гематологии и переливания крови (Санкт-Петербург), Кировский НИИ гематологии и переливания крови, Ростовский медицинский университет, а также в нескольких крупных диагностических центрах (Екатеринбург, Иркутск, Брянск, Томск). Цитогенетические исследования выполнялись в небольших объемах и носили, как правило, научный, а не диагностический характер. Необходимо было решить две задачи: во-первых, преодолеть организационные трудности, поскольку все лаборатории имели различное административное подчинение; во-вторых, подготовить кадры цитогенетиков.

При активном участии фирмы «Новартис Фарма» в 2005—2006 гг. в лаборатории кариологии ГНЦ РАМН (Москва) и НИИ гематологии и переливания крови (Санкт-Петербург) были проведены обучающие курсы для врачей-цитогенетиков из разных регионов России: Ростова-на-Дону, Екатеринбурга, Барнаула, Иркутска, Новосибирска, Красноярска, Самары, Томска, Хабаровска, Кирова и Брянска. Сейчас более половины больных ХМЛ имеют цитогенетическое и/или молекулярное подтверждение диагноза, что можно расценивать как большой успех.

Этому же вопросу было посвящено выступление главы отдела онкологии «Новартис Фарма» в России Н.В. Лободенко. Она рассказала о том, что в декабре 2004 г. на международном Экспертном Совете по ХМЛ были поставлены вопросы о необходимости организации цитогенетической и молекулярной диагностики больных ХМЛ в РФ. В тот период только началось создание регистра больных ХМЛ, и было выявлено, что достоверный диагноз ХМЛ, подтвержденный с помощью цитогенетических и/или молекулярных методов, имеется только у 19% больных. За прошедшие 2 года в рамках программы «Право жить» эта проблема в значительной мере решена. С декабря 2004 г. гливек включен в список лекарств дополнительного лекарственного обеспечения, и согласно Федеральному закону №122-ФЗ все больные, нуждающиеся в лечении, должны быть обеспечены препаратом. К концу августа 2006 г. уже 1985 больных ХМЛ получали препарат по Федеральной программе. Компания «Новартис Фарма» и в дальнейшем планирует поддерживать проведение цитогенетических и молекулярных исследований, необходимых для контроля качества лечения.

Серьезной проблемой является налаживание обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами. В то же время известно, что перерывы в лечении могут серьезно отражаться на качестве лечения, поскольку ведут к потере цитогенетического ответа.

Директор Департамента медико-социальных программ семьи, материнства и детства Министерства здравоохранения и социального развития РФ О.В. Шарапова подчеркнула важность внедрения в России программы «Право жить», которая значительно повышает эффективность специализированной гематологической помощи. Докладчик остановилась на вопросах лекарственного обеспечения граждан по программе федеральных льгот и сообщила, что в настоящее время в Правительстве РФ обсуждается вопрос о выделении дополнительных средств для финансирования лекарственного обеспечения.

В докладе «Современное представление о лечении ХМЛ» профессор R. Nehlmann (Германия) представил последние данные об эффективности лечения гливексом больных ХМЛ. Важной частью его сообщения были сведения о международной кооперации исследователей в рамках European Leukemia Net (ELN), которая объединяет 125 центров в 22 странах. Из существующих 79 групп по исследованию различных лейкозов 19 занимается исследованиями ХМЛ. Докладчик отметил, что достижения в консервативной терапии значительно ограничили показания для аллогенной трансплантации костного мозга у больных ХМЛ.

В докладе J. Cortes (Хьюстон, США) «Новые подходы к лечению ХМЛ» отмечена высокая эффективность гливека, с помощью которого достигается более 80% ПЦО. Однако в большинстве случаев при анализе минимальной остаточной болезни (МОБ), по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР), у большинства больных удается выявить остаточный лейкозный BCR-ABL-позитивный клон клеток, что со временем может приводить к рецидиву и развитию резистентности к гливексу.

Все больше данных указывает на то, что раннее достижение не только цитогенетического, но и молекулярного ответа увеличивает выживаемость. Особый интерес представляют новые подходы, которые могли бы улучшить имеющиеся результаты лечения. К ним относятся повышение дозы гливека и использование новых ингибиторов тирозинкиназ.

Повышение дозы иматиниба с 400 до 800 мг/сут позволяет преодолеть некоторые механизмы резистентности и улучшить результаты лечения у ряда больных [2]. Установлено, что в фазе акселерации назначение гливека по 600 мг/сут повышает частоту цитогенетических ответов и общую и безрецидивную выживаемость [3].

Анализ результатов клинических испытаний показал, что раннее назначение (6 мес от момента диагностики) высоких доз гливека (800 мг/сут) больным ХМЛ приводит к повышению частоты как цитогенетических, так и молекулярных ответов [3, 4]. Через 12 мес терапии в ранней хронической фазе ХМЛ гливексом по 800 мг частота ПЦО составила 90% ($n=158$) против 78% ($n=39$) у больных, получавших стандартную дозу препарата ($p<0,0003$). Частота этих ответов не зависела от возраста больных и группы риска по Sokal. Лечение высокими дозами гливека привело к снижению частоты развития терминальной фазы заболевания по сравнению со стандартными дозами. Через 12 мес терапии расчетная выживаемость без трансформации составила 94 и 99% соответственно ($p=0,12$) [3, 4].

Снижение уровня BCR/ABL-транскрипта на 3 порядка (в 1000 раз, БМО) тесно связано с безрецидивной выживаемостью больных. При назначении высоких доз гливека (800 мг/сут) через 12 мес терапии частота БМО составила 64%, а частота полных молекулярных ответов — 44% против 39 и 4% соответственно при лечении стандартными дозами гливека [5]. Однако следует отметить, что высокие дозы гливека (как первая линия терапии) пока остаются экспериментальным методом лечения. Показаниями к назначению высоких доз гливека сегодня считают недостаточный ответ на стандартную дозу гливека в ХФ ХМЛ, ФА, БК и Ph⁺-положительный ОЛЛ [6].

Особое внимание аудитории привлекли сообщения о предварительных результатах использования новых ингибиторов тирозинкиназ. Препарат AMN107 (нилотиниб, тасигна) является химическим аналогом гливека, однако его активность в 20—30 раз выше. Это объясняется тем, что молекула nilotinib более соответствует по своей конфигурации структуре тирозинового кармана ABL-тирозинкиназы, места, к которому присоединяется ингибитор, чем конфигурация гливека. Нилотиниб ингибирует тирозинкиназную активность BCR-AB α -тирозинкиназы и большинства ее мутаций, за исключением T315I — замены трионина на изолейцин в 315-й позиции молекулы тирозинкиназы [7, 8].

В испытания I/II фазы nilotinib были включены 106 больных ХМЛ, резистентных к гливексу [9]. Переносимость nilotinib была хорошей, максимальная переносимая доза составила 600 мг 2 раза в сутки. Наиболее частыми побочными эффектами были гематологические, желудочно-кишечные и кожные. Частота гематологических ответов колебалась от 89% в ХФ ХМЛ до 44% в фазе БК, а цитогенетических — от 50% в ХФ до 29% в ФА и 22% в БК. У больных, изначально имевших мутации BCR-ABL, в 60% был получен гематологический и в 41% — цитогенетический ответ [9].

Дазатиниб (BMS-354825) *in vitro* обладает в 100—300 раз большей активностью в отношении тирозинкиназы BCR-ABL по сравнению с иматинибом, а также активен в отношении Src-, c-kit-, PDGFR β -, Lck-, Hck-, Fyn-киназ. В испытаниях II фазы дазатиниб назначали больным всеми фазами ХМЛ, резистентным к гливексу. Частота ПГО у больных в ХФ, ФА, миелоидном и лимфоидном БК/Ph⁺-положительном ОЛЛ составила 87, 66, 55 и 46% соответственно. У больных в ХФ частота ПЦО составила 44%, в поздних стадиях ХМЛ частота БЦО колебалась от 46 до 66% [10—12]. Дазатиниб в целом переносился хорошо, лишь у некоторых больных отмечались осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и цитопении. У 10—15% больных, преимущественно с БК, отмечался плевральный выпот, обычно I—II степени. Несмотря на впечатляющие результаты, было сделано заключение, что дазатиниб вряд ли сможет уничтожить все покоящиеся лейкозные стволовые клетки [13].

Ранние результаты клинических испытаний двух других ингибиторов Abl/Src-киназ (SKI-606 и INNO406) являются весьма многообещающими [14, 15]. Способность связываться с BCR-ABL-киназой

может страдать при изменении структуры «привратника» киназного домена — мутации T315I, поэтому препараты, места связывания которых находятся вне АТФ-связывающего домена, могут решить эту проблему. Наиболее благоприятный в этом отношении профиль имеет мультикиназный ингибитор VX680 (МК-0457), действующий на киназы *auroga* A и B [16].

Из других терапевтических подходов, которые возможно использовать для эрадикации МОБ, рассматриваются иммунные механизмы, которые играют важную роль в подавлении лейкозного клона при ХМЛ. Сейчас проходят клинические испытания вакцин с использованием нуклеотидных последовательностей в месте соединения BCR-ABL [17,18], лейкоцитарных HSP70-пептидных комплексов и ГМ-КСФ-секретирующих вакцин.

В своем докладе «Эра гливека в России, Российский регистр больных ХМЛ» А.Г. Туркина (ГНЦ РАМН) подчеркнула, что гливек применяется в России в течение пяти лет, сначала по программе гуманитарной помощи, а в последний год — по списку дополнительного лекарственного обеспечения. За это время врачи накопили большой опыт лечения больных ХМЛ этим препаратом. Клинические результаты, обобщенные несколькими центрами России (Москва — ГНЦ РАМН, НИИДОГ; Санкт-Петербург — СПГМУ; ГКБ Новосибирска и Екатеринбурга), сопоставимы с результатами зарубежных исследований. В настоящее время основной задачей является внедрение этого опыта во все регионы России.

Первым этапом решения этой задачи стало создание Федерального регистра больных ХМЛ. В ноябре 2004 г. в регистре были сведения о 2240 больных из 37 регионов, данные о которых были представлены на бумажных носителях. К сентябрю 2006 г. представлены компьютерные базы из 62 регионов о 4233 больных. Крайне важно отметить не только увеличение числа больных, внесенных в регистр, но и изменившийся способ сбора сведений: от бумажных носителей к электронным картам. Полученные данные являются предварительными, поскольку в регистре имеются сведения лишь о половине предполагаемого числа больных. На следующий год поставлена задача проанализировать выявляемость и заболеваемость ХМЛ. Однако данные, которые были получены в 2004 г., позволили в целом оценить ситуацию с лечением этой группы больных. В большинстве регионов (72%) лечение проводилось традиционно с помощью цитостатических препаратов (гидреа и миелосан). Терапию интерферонами и гливеком получали 9% больных, лечение гливеком — 16% (в основном за счет программы гуманитарной помощи). С января 2005 г. начала работу федеральная программа, которая сделала доступным дорогостоящее лечение гливеком для больных ХМЛ по месту проживания. К августу 2006 г. 1506 (64%) больных получали терапию гливеком по месту жительства.

Одна из проблем, выявленных в процессе анализа данных, имеющихся в регистре, — относительно поздняя диагностика ХМЛ в нашей стране. У большинства больных (75%) заболевание выявляется при наличии двух—трех неблагоприятных признаков, характеризующих высокий риск прогрессирования ХМЛ.

Анализ сведений, содержащихся в регистре, подтвердил, что дети болеют крайне редко, медиана возраста больных ХМЛ составляет 53 года. Эти больные, как правило, не хотят быть инвалидами. Надо добиться, чтобы бесплатное лечение мог получать каждый больной с диагнозом ХМЛ независимо от того, имеет ли он группу инвалидности или нет.

Главным достоинством данного регистра является не только возможность количественного учета больных ХМЛ, но и достоверность диагностики по данным цитогенетических исследований и оценка качества лечения в региональных центрах. В ближайшее время на основании данных, имеющихся в регистре, можно будет определять потребность в новых методах терапии и трансплантации костного мозга.

В своем сообщении «Всероссийский протокол лечения вновь диагностированных пациентов ХМЛ — анализ и предварительные данные» профессор А.К. Голенков (МОНИКИ, Московская обл.) привел динамику включения пациентов с ХМЛ в протокол лечения гливеком.

Лечение по программе проводится 114 больным, эффективность лечения оценена у 64 больных, цитогенетический ответ проанализирован у 55 больных. По результатам 6-месячного лечения ПГО получен у 88%, частичный — у 8%, не было ответа у 4 пациентов. ПЦО зарегистрирован у 29% больных, частичный — у 35%, минимальный — у 18%, отсутствие ответа — у 18% пациентов. Было подчеркнуто, что данная программа по существу является научно-практической программой, направленной на внедрение эффективного метода лечения больных ХМЛ в широкую клиническую практику.

В своем докладе проф. А.А. Масчан (РНИДГ, Москва) обобщил опыт создания педиатрического регистра больных ХМЛ России, который является важным этапом внедрения новых методов лечения в широкую педиатрическую практику.

Пленарное заседание «Молекулярные основы лекарственной терапии ХМЛ» было посвящено цитогенетическим и молекулярно-биологическим аспектам диагностики и мониторинга МОБ.

Профессор G. Saglio (Турин, Италия) в своем выступлении говорил о значении количественной оценки МОБ при ХМЛ и проблемах, связанных с резистентностью и персистенцией болезни. Было подчеркнуто, что проведение терапии гливеком необходимо продолжать даже при достижении ПЦО. При этом возможно снижение уровня транскрипта BCR/ABL на 3 порядка и более, что снижает риск прогрессии заболевания практически до нуля [1]. Большое внимание в докладе было уделено стандартизации оценки BCR/ABL-транскрипта и выражению его уровня в процентах относительно контрольного гена *ABL*.

В своем докладе проф. Е.В. Домрачева (ГНЦ РАМН, Москва) отметила, что в настоящее время резко увеличилась потребность в проведении цитогенетических исследований в большом объеме. Во-первых, всем больным ХМЛ необходимо подтвердить диагноз наличием Ph-хромосомы и/или химерного гена *BCR/ABL*. Во-вторых, всем больным, получающим гливек, требуются повторные цитогенетические ис-

следования для оценки эффективности лечения и коррекции назначаемых доз в зависимости от полученного ответа. В связи со значительным увеличением продолжительности жизни больных число цитогенетических исследований в России будет прогрессивно нарастать, поэтому необходимо увеличить мощность цитогенетической службы в стране. В первую очередь необходимо укрепить существующие центры и улучшить взаимодействие между ними. Большое значение имеет стандартизация методик. Важнейшими организаци-

онными задачами являются включение цитогенетического исследования в стандарты диагностики и лечения онкогематологических заболеваний, а также утверждение специальности врача-цитогенетика онкогематологического профиля.

Таким образом, в ходе работы международного форума по вопросам лечения ХМЛ в разных регионах Российской Федерации было охарактеризовано современное состояние проблемы и определены дальнейшие перспективы развития научных исследований.

Л и т е р а т у р а

1. Guilhot F.G., Roy L., Millot F. Update of first-line in chronic phase chronic myeloid leukemia. Hematology. Educational and program book of the 11 congress of EHA. Amsterdam, June 15-18, 2006. p. 93-7.
2. Talpaz M., Silver R.T., Druker B.J. et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. Blood 2002;99:1928-37.
3. Kantarjian H., Talpaz M., O'Brien S. et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood 2004;103:2873-8.
4. Aoki E., Kantarjian H., O'Brien S. et al. High-dose imatinib mesylate treatment in patients with untreated early chronic phase chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2006;24:345s (abstr 6535).
5. Cortes J., Giles F., Salvado A. et al. High-dose imatinib in patients with previously untreated chronic myeloid leukemia in early chronic phase: preliminary results of a multicenter community based trial. J Clin Oncol 2005;23:564s (abstr 6518).
6. Guilhot F.G., Roy L., Millot F. Update of first-line in chronic phase chronic myeloid leukemia. Hematology. Educational and program book of the 11 congress of EHA. Amsterdam, June 15-18, 2006. p. 93-7.
7. Coutre P., Gattermann N., O'Brien S.G. et al. A phase II study of nilotinib (AMN), a novel inhibitor BCR-

- ABL administered to imatinib resistant and intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Hematology. Educational and program book of the 11 congress of EHA. Amsterdam, June 15-18, 2006. p. 377 (abstr 1028).
8. O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res 2005;65:4500-5.
9. Kantarjian H., Ottmann O.G., Cortes J. et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, has significant activity in imatinib-resistant bcr-abl positive chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2005;23:195s (abstr 3014).
10. Talpaz M., Rousselot P., Kim D.W. et al. A phase II study of dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in myeloid blast crisis who are resistant or intolerant to imatinib: first results of the CA180006 'START-B' study. Blood 2005;106:abstr 40.
11. Guilhot F., Apperley J.F., Shah N. et al. A phase II study of dasatinib in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia (CML) who are resistant or intolerant to imatinib: first results of the CA180005 'START-A' study. Blood 2005;106:abstr 39.
12. Hochhaus A., Baccarani M., Sawyers C. et al. Efficacy of dasatinib in patients with chronic phase philadelphia chromosome-positive CML resistant or intolerant to imatinib: first results of the

- CA180013 'START-C' phase II study. Blood 2005;106:abstr 41.
13. Copland M., Heany N., Stewart K. et al. Dasatinib (BMS-354825) has increased activity against Bcr-Abl compared to imatinib in primary CML cells in vitro, but does not eradicate quiescent CML stem cells. Blood 2005;106:205a.
14. Golas J.M., Arndt K., Etienne C. et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarboxitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. Cancer Res 2003;63:375-81.
15. Kimura S., Naito H., Segawa H. et al. NS-187, a potent and selective dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, is a novel agent for imatinib-resistant leukemia. Blood 2005;106:3948-54.
16. Carter T.A., Wodicka L.M., Shah N.P. et al. Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:11011-6.
17. Pinilla-Ibarz J., Cathcart K., Korontsvit T. et al. Vaccination of patients with chronic myelogenous leukemia with bcr-abl oncogene breakpoint fusion peptides generates specific immune responses. Blood 2000;95:1781-7.
18. Cathcart K., Pinilla-Ibarz J., Korontsvit T. et al. A multivalent bcr-abl fusion peptide vaccination trial in patients with chronic myeloid leukemia. Blood 2004;103:1037-42.

У В А Ж А Е М Ы Е Ч И Т А Т Е Л И !

Приглашаем вас принять участие в Интернет-конкурсе врачей на сайте «Вместе против рака» www.netoncology.ru

У победителя конкурса (врача, правильно ответившего на наибольшее количество вопросов) мы возьмем интервью, которое будет опубликовано на страницах журнала «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА. ВРАЧАМ ВСЕХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ».

Редакция сайта www.netoncology.ru



НАШИ ПОЗДРАВЛЕНИЯ — профессору М.А. Волковой

В марте отметила юбилей известный отечественный гематолог, ученица И.А. Кассирского профессор М.А. Волкова.

Майя Александровна посвятила себя одному из самых сложных разделов медицины — онкогематологии. Стремление понять и применить на практике современные достижения гематологии, интерес к науке — эти важные для врача и ученого качества в высочайшей степени присущи М.А. Волковой, что вызывает уважение коллег и служит примером для ее учеников. Она постоянно стремится приобщить к научной работе молодых врачей.

О высоком авторитете Майи Александровны свидетельствуют ее успешная работа во многих отечественных научных организациях, а также большой интерес ученых к ее публикациям. Профессора М.А. Волкову отличают блестящая эрудиция и высочайший профессионализм, требовательность к себе и работе своих коллег.

Под ее руководством выполнены кандидатские диссертации и опубликовано более 300 научных трудов, среди которых главы в руководствах, монографии. Настоящим событием для отечественной гематологии стало первое в нашей стране руководство для врачей по клинической онкогематологии, вышедшее под редакцией М.А. Волковой.

Сотрудники РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, вся гематологическая общественность, редакционная коллегия журнала «Онкогематология», главным редактором которого является Майя Александровна, Издательский дом «АБВ-пресс» с большой радостью присоединяются ко всем поздравлениям, которые получает юбиляр.

**Поздравляем Вас, дорогая Майя Александровна, с юбилеем
и от всей души желаем доброго здоровья, счастья,
успехов в Вашей нелегкой и в высшей степени ответственной работе.**