

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Роль терапии гипометилирующими препаратами перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах и миелодиспластическом синдроме

The Role of Hypomethylating Agents Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome

В.Н. Овечкина¹, С.Н. Бондаренко¹, Е.В. Морозова¹, И.С. Моисеев¹, А.А. Осипова¹, Т.Л. Гиндина¹, А.И. Шакирова¹, Т.А. Быкова¹, А.Д. Кулагин¹, И.А. Самородова², Е.В. Карякина³, Е.А. Украинченко⁴, Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

VN Ovechkina¹, SN Bondarenko¹, EV Morozova¹, IS Moiseev¹, AA Osipova¹, TL Gindina¹, AI Shakirova¹, TA Bykova¹, AD Kulagin¹, IA Samorodova², EV Karyakina³, EA Ukrainchenko⁴, LS Zubarovskaya¹, BV Afanas'ev¹

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

¹RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

²СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

²Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

³СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

³Municipal Hospital No. 15, 4 Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

⁴СПб ГБУЗ «Александровская больница», пр-т Солидарности, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 193312

⁴Aleksandrov Hospital, 4 Solidarnosti pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 193312

РЕФЕРАТ

Цель. Оценка эффективности и безопасности терапии азацитидином и децитабином перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ), миелодиспластическом синдроме (МДС), хроническом миеломоноцитарном лейкозе и ювенильном миеломоноцитарном лейкозе.

Методы. В исследование включено 62 больных, получавших гипометилирующие препараты (ГМП) перед аллоТГСК. Медиана возраста составила 28 лет (диапазон 1–68 лет), женщин было 27 (43,5%), мужчин — 35 (56,5%).

Результаты. Общий ответ (полная + частичная ремиссия) составил 42% ($n = 26$). Ко времени выполнения аллоТГСК у 41 (66%) пациента не было прогрессирования опухоли. Согласно многофакторному анализу, показатели общей выживаемости (ОВ) статистически значимо увеличивались при наличии приживления трансплантата (отношение рисков [ОР] 0,002; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,001–0,74; $p = 0,03$), а также при назначении ГМП после аллоТГСК (ОР 0,24; 95% ДИ 0,08–0,67; $p = 0,007$). При констатации ответа (стабилизация, частичная или полная ремиссия) на ГМП перед аллоТГСК (ОР 6,4; 95% ДИ 0,75–54,0; $p = 0,08$) отмечалось улучшение показателей ОВ. Бессобытийная выживаемость (БСВ) статистически значимо улучшалась при сохранении ответа на азацитидин и децитабин ко вре-

ABSTRACT

Background & Aims. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of azacytidine and decitabine prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in acute myeloid leukemia (AML), myelodysplastic syndrome (MDS), chronic myelomonocytic leukemia and juvenile myelomonocytic leukemia.

Materials & Methods. The research included 62 patients who received hypomethylating agents (HMA) prior to allo-HSCT. The median age was 28 years (range from 1 to 68 years), the study population consisted of 27 (43.5%) women and 35 (56.5%) men.

Results. The overall response (complete + partial remission) was observed in 42% ($n = 26$) of cases. At the time of allo-HSCT no disease progression was observed in 41 (66%) patients. The multivariate analysis showed the overall survival (OS) statistically significantly increased with the graft retention (hazard ratio [HR] 0.002; 95% confidence interval [95% CI] 0.001–0.74; $p = 0.03$), and also with the administration of HMA after allo-HSCT (HR 0.24; 95% CI 0.08–0.67; $p = 0.007$). The response (stabilisation, partial or complete remission) due to HMA administration prior to allo-HSCT (HR 6.4; 95% CI 0.75–54.0; $p = 0.08$) was associated with improved OS. The event-free survival (EFS) was significantly higher with the response to azacytidine and decitabine at the time of allo-HSCT (HR 38.9; 95% CI 1.3–1198.0; $p = 0.03$) and with the graft retention (HR 0.02; 95% CI 0.005–0.1; $p = 0.001$).

мени выполнения аллоТГСК (ОР 38,9; 95% ДИ 1,3–1198,0; $p = 0,03$) и при наличии приживления трансплантата (ОР 0,02; 95% ДИ 0,005–0,1; $p = 0,001$). У пациентов с МДС по сравнению с ОМЛ (ОР 2,3; 95% ДИ 0,9–22,0; $p = 0,08$) отмечается тенденция к улучшению БСВ. Показатели выживаемости без прогрессирования были выше у пациентов с числом бластных клеток в костном мозге менее 31 % ко времени установления диагноза (ОР 1,1; 95% ДИ 1,1–9,9; $p = 0,01$).

Заключение. Использование азациитидина и децитабина перед аллоТГСК позволяет безопасно контролировать опухолевую массу у больных МДС и поддерживать достигнутую ремиссию при ОМЛ. У пациентов с ответом на ГМП отмечаются лучшие показатели ОВ и БСВ после аллоТГСК.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, миелодиспластический синдром, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гипометилирующие препараты, азациитидин, децитабин.

Получено: 19 декабря 2016 г.

Принято в печать: 9 марта 2017 г.

Для переписки: Варвара Николаевна Овечкина, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(812)338-62-72; e-mail: ovetchkina@gmail.com

Для цитирования: Овечкина В.Н., Бондаренко С.Н., Морозова Е.В. и др. Роль терапии гипометилирующими препаратами перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах и миелодиспластическом синдроме. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):351–7.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-351-7

In patients with MDS compared with AML (HR 2.3; 95% CI 0.9–22.0; $p = 0.08$), there was a tendency to EFS improvement. Progression-free survival rates were higher in patients with a number of blast cells in the bone marrow less than 31 % at the time of diagnosis (HR 1.1; 95% CI 1.1–9.9; $p = 0.01$).

Conclusion. The use of azacytidine and decitabine prior to allo-HSCT allows to safely control the tumor mass in patients with MDS and to maintain the achieved remission with AML. In patients with a response to HMA, the best OS and EFS values are seen after allo-HSCT.

Keywords: acute myeloid leukemias, myelodysplastic syndrome, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, hypomethylating agents, azacytidine, decitabine.

Received: December 19, 2016

Accepted: March 9, 2017

For correspondence: Varvara Nikolaevna Ovechkina, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(812)338-62-72; e-mail: ovetchkina@gmail.com

For citation: Ovechkina VN, Bondarenko SN, Morozova EV, et al. The Role of Hypomethylating Agents Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. Clinical oncohematology. 2017;10(3):351–7 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-351-7

ВВЕДЕНИЕ

Гипометилирующие препараты (ГМП), включающие азациитидин и децитабин, применяются при миелодиспластическом синдроме (МДС) и острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) у пациентов из разных групп риска [1]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) — высокоэффективный метод лечения у пациентов с ОМЛ [2, 3] и единственная потенциально излечивающая процедура при МДС [4]. В среднем время от установления диагноза до выполнения аллоТГСК составляет 5–6 мес. Статус заболевания на момент аллоТГСК служит основным прогностическим фактором, влияющим на ее исход, а также на вероятность развития посттрансплантационного рецидива [2, 5]. Токсичность химиотерапии перед аллоТГСК может стать лимитирующим фактором для ее выполнения. ГМП у пациентов с МДС имеют ряд преимуществ в сравнении с химиотерапией. Они могут рассматриваться как «мостик» к проведению аллоТГСК [6, 7] и позволяют подготовить пациентов к трансплантации без накопления дополнительной токсичности при активном контроле опухолевой массы, низком профиле токсичности и существующей возможности амбулаторного лечения [8]. У больных ОМЛ программная химиотерапия является

стандартной опцией до проведения аллоТГСК. ГМП могут использоваться у пациентов, не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию, или со сдерживающей целью при ее неэффективности, а также в качестве поддерживающей терапии после достижения ремиссии [9].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность и безопасность терапии азациитидином и децитабином перед аллоТГСК у пациентов с МДС, ОМЛ, хроническим миеломоноцитарным (ХММЛ) и ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты, получавшие ГМП в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, гематологических отделениях городских больниц № 15 и 17 (Санкт-Петербург), отделении онкологии, гематологии с применением интенсивной химиотерапии для взрослых ГКБ № 31 (Санкт-Петербург). Лечение ГМП проводилось перед аллоТГСК в период с января 2009 г. по сентябрь 2016 г. В исследование включено 62 пациента. Демографические и клинические характеристики больных пред-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Число пациентов
Число аллоТГСК	62
Пол	
Мужской	35 (56,5 %)
Женский	27 (43,5 %)
Медиана (диапазон) возраста, лет	28 (1–68)
Диагноз	
МДС	39 (63 %)
ОМЛ	18 (29 %)
ХММЛ	2 (3 %)
ЮММЛ	3 (5 %)
Диагноз	
<i>De novo</i>	49 (79 %)
Вторичный	13 (21 %)
Диагноз МДС	
РА	4 (10 %)
РАКС	1 (3 %)
РЦМД	11 (28 %)
РАИБ1	14 (36 %)
РАИБ2	9 (23 %)
Кариотип	
Благоприятный	23 (37 %)
Промежуточный	16 (26 %)
Неблагоприятный	23 (37 %)
Комплексный	7 (11 %)
Другой	55 (89 %)
Медиана (диапазон) бластных клеток в миелограмме в дебюте заболевания, %	17 (0,5–92,0)
Медиана (диапазон) бластных клеток в миелограмме на начало терапии ГМП, %	9 (1,4–83,0)
Медиана (диапазон) бластных клеток в миелограмме к окончанию терапии ГМП, %	4 (0,4–95,0)
Медиана (диапазон) курсов терапии, %	3 (1–12)
Медиана (диапазон) времени от принятия решения до выполнения аллоТГСК, мес.	6 (1–16)
Медиана (диапазон) времени от начала терапии ГМП до аллоТГСК, мес.	7 (1–23)
Другая терапия до аллоТГСК	
Химиотерапия	26 (42 %)
Иммуносупрессивная терапия	3 (5 %)
Нет	33 (53 %)
Статус заболевания на момент аллоТГСК	
ОМЛ	
Первичная резистентность	3
Рецидив	8
Ремиссия, МОБ+	2
Ремиссия, МОБ–	5
МДС	
РА	1
РАКС	1
РЦМД	14
РАИБ1	9
РАИБ2	3
ХММЛ	
Ремиссия	1
Частичная ремиссия	1
ЮММЛ	
Прогрессирование	2
Частичная ремиссия	1

Показатель	Число пациентов
Режим кондиционирования	
Миелоаблативный	20 (32 %)
Со сниженной интенсивностью	42 (68 %)
Тип донора	
Аллогенный родственный	12 (19 %)
Аллогенный неродственный	36 (58 %)
Аллогенный неродственный частично совместимый	6 (10 %)
Гаплоидентичный	8 (13 %)
Профилактика оРТПХ	
Антитимоцитарный глобулин	17 (27,5 %)
Циклофосфomid	35 (56,5 %)
Антитимоцитарный глобулин + циклофосфomid	1 (1,5 %)
Нет	9 (14,5)
ГМП после аллоТГСК	
Да	23 (37 %)
Нет	39 (63 %)
Повторная аллоТГСК	
Да	8 (13 %)
Нет	54 (87 %)

ГМП — гипометилирующие препараты; МОБ — минимальная остаточная болезнь; оРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина»; РА — рефрактерная анемия; РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов; РАКС — рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами; РЦМД — рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией.

ставлены в табл. 1. Использовались азациитидин в дозе 75 мг/м² подкожно в течение 7 дней, цикл 28 дней ($n = 43$; 69 %) и децитабин в дозе 20 мг/м² внутривенно в течение 5 дней, цикл 28 дней ($n = 19$; 31 %). Медиана числа курсов терапии составила 3 (диапазон 1–12).

Оценка эффективности терапии проводилась на основании критериев IWG независимо от нозологического варианта опухоли [10]. Эффективность ГМП и аллоТГСК оценивали на основании расчета общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и бессобытийной выживаемости (БСВ). Под прогрессированием заболевания понимали повышение уровня бластных клеток в костном мозге более чем в 2 раза от соответствующего показателя на момент начала терапии ГМП или трансформацию в ОМЛ. Под рецидивом подразумевалось повышение числа бластных клеток в костном мозге более 5 % при ОМЛ, появление морфологических черт дисплазии или цитогенетического клона при МДС. Для построения кривой ОВ продолжительность жизни определялась от даты начала терапии азациитидином до смерти пациента или последнего контакта с ним. Для расчета ВБП сроки учитывались от начала терапии ГМП до прогрессирования или аллоТГСК. При расчете БСВ под событием понимали рецидив основного заболевания или смерть в ремиссии основного заболевания по любой причине. Интервал времени измерялся от даты аллоТГСК до наступления события.

Статистический анализ

Для анализа полученных данных использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Построение кривых ОВ и БСВ осуществ-

влялось по методу Каплана—Мейера. Для оценки статистически значимых различий использовался лог-ранговый тест. При оценке результатов тестирования статистически значимыми считались различия при значениях $p < 0,05$. Многофакторный анализ выполняли по методу пошаговой логистической регрессии. Для оценки ВБП использовался метод таблиц сопряженности (χ^2) и t -критерий для парных и непарных выборок. Обработку результатов проводили с помощью стандартного пакета статистической программы SPSS, версия 21, StatSoft, Inc.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана времени наблюдения составила 526 дней (диапазон 23–1744 дня).

Наиболее частыми побочными явлениями ГМП были слабость ($n = 9$; 14 %), осложнения со стороны ЖКТ — тошнота, рвота, запор — ($n = 12$; 19 %), потребовавшие внутривенной антибактериальной терапии инфекции, фебрильная нейтропения ($n = 16$; 26 %), пневмония ($n = 4$; 6 %); гематологическая токсичность: анемия ($n = 11$; 18 %), нейтропения ($n = 26$; 42 %), тромбоцитопения ($n = 22$; 35 %). Частота осложнений, в т. ч. III–IV степени, в группах азациитидина и децитабина статистически значимо не различалась. У 15 (24 %) пациентов развитие токсичности III–IV степени потребовало увеличения интервала между курсами и/или снижения дозы препарата.

Результаты эффективности терапии ГМП представлены в табл. 2. Максимальный ответ (полная [ПР] + частичная ремиссия [ЧР]) был достигнут у 26 (42 %) пациентов. На момент выполнения аллоТГСК на фоне терапии ГМП у 41 (66 %) пациента не было про-

грессирования. Медиана числа курсов, необходимых для достижения ответа, составила 3 (диапазон 1–5). Медиана длительности сохранения ответа от времени его достижения равнялась 3 мес. (диапазон 1–17 мес.). Медиана времени от принятия решения до проведения аллоТГСК составила 6 мес. (диапазон 1–15 мес.), от начала терапии ГМП до аллоТГСК — 7 мес. (диапазон 1–23 мес.). Приживление трансплантата после аллоТГСК было достигнуто у 47 (76 %) пациентов, у 46 (74 %) констатирована ремиссия. Отторжение трансплантата имело место у 7 (11 %) пациентов. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) III–IV степени и распространенная хроническая РТПХ наблюдались у 7 (11 %) и 10 (22 %) больных соответственно. Рецидив/прогрессирование после аллоТГСК констатированы у 20 (32 %) пациентов. Ко времени подготовки статьи под наблюдением оставалось 25 (40 %) пациентов, из них в ремиссии — 21 (34 %). Причиной летального исхода были прогрессирование у 16 (43 %) больных, инфекции — у 12 (33 %), геморрагические осложнения — у 4 (11 %), РТПХ — у 3 (8 %), токсические осложнения — у 1 (2,5 %), вторая опухоль — у 1 (2,5 %). Из 8 (13 %) пациентов, резистентных к ГМП, 2 проведена программная химиотерапия без эффекта. В дальнейшем все пациенты в этой группе умерли (5 — на фоне прогрессирования, 2 — от инфекционных осложнений, 1 — от второй опухоли). Медиана ОВ составила 18 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 9–25 мес.). За 18 мес. ОВ равнялась 56 % (95% ДИ 62–50 %). Медиана БСВ составила 151 день. За 5 мес. БСВ была 53 % (95% ДИ 48–60 % соответственно). Медиана длительности ВБП составила 160 дней, 6-месячная ВБП равнялась 75 % (95% ДИ 70–80 %).

При многофакторном анализе (табл. 3) были выявлены следующие взаимосвязи. ОВ статистически

Таблица 2. Оценка эффективности терапии гипометилирующими препаратами

Результат	ПР	ЧР	С	П
Максимальный ответ	4 (6,5 %)	22 (35,5 %)	28 (45 %)	8 (13 %)
Ответ на момент окончания терапии ГМП	2 (3 %)	17 (27,5 %)	26 (42 %)	17 (27,5 %)
Ответ на момент аллоТГСК	2 (3 %)	17 (27,5 %)	22 (33,5 %)	21 (34 %)

ГМП — гипометилирующие препараты; П — прогрессирование; ПР — полная ремиссия; С — стабилизация; ЧР — частичная ремиссия.

Таблица 3. Многофакторный анализ

Показатель	ОВ		БСВ		ВБП	
	p (метод Каплана—Мейера)	p (регрессия Кокса)	p (метод Каплана—Мейера)	p (регрессия Кокса)	p (метод Каплана—Мейера)	p (регрессия Кокса)
Пол	0,080	—	—	—	—	—
Диагноз ОМЛ/МДС	—	—	0,002	—	0,030	0,080
Комплексный кариотип на момент постановки диагноза	0,001	—	0,006	—	—	—
Максимальный ответ на ГМП (С + ЧР + ПР)	0,008	0,060	0,020	—	—	—
Ответ на ГМП ко времени окончания терапии (С + ЧР + ПР)	0,010	—	0,009	—	—	—
Прогрессирование до аллоТГСК	0,020	—	0,020	—	—	—
Ответ на ГМП ко времени проведения аллоТГСК (С + ЧР + ПР)	0,003	—	0,008	0,030	—	—
Приживление трансплантата	0,001	0,040	0,001	0,001	—	—
Достижение ремиссии после аллоТГСК	0,001	—	0,001	—	—	—
Хроническая РТПХ	0,020	—	0,060	0,080	—	—
Проведение терапии ГМП после аллоТГСК	0,001	0,010	0,020	—	—	—
Уровень бластных клеток в дебюте заболевания, %	—	—	—	—	0,070	0,010

ГМП — гипометилирующие препараты; П — прогрессирование; ПР — полная ремиссия; С — стабилизация; ЧР — частичная ремиссия.

значимо улучшалась при наличии приживления трансплантата (отношение рисков [ОР] 0,002; 95% ДИ 0,001–0,74; $p = 0,03$) и проведении терапии ГМП после аллотГСК (ОР 0,24; 95% ДИ 0,08–0,67; $p = 0,007$) (рис. 1). Тенденция к улучшению ОБ наблюдалась при достижении стабилизации, ЧР или ПР при терапии ГМП (ОР 6,4; 95% ДИ 0,75–54,0; $p = 0,08$) (рис. 2). БСВ статистически значимо улучшалась при сохранении ответа на ГМП ко времени выполнения аллотГСК (ОР 38,9; 95% ДИ 1,3–1198,0; $p = 0,03$) (рис. 3) и наличии приживления трансплантата (ОР 0,02; 95% ДИ 0,005–0,1; $p = 0,001$). Улучшение БСВ наблюдалось у пациентов с МДС по сравнению с ОМЛ (ОР 2,3; 95% ДИ 0,9–22,0; $p = 0,08$) (рис. 4). ВБП была лучше в группе пациентов с числом бластных клеток ко времени установления диагноза менее 31 % (ОР 1,1; 95% ДИ 1,1–9,9; $p = 0,01$) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия ГМП может быть выбрана в качестве безопасной лечебной опции у пациентов со злокачественными миелопролиферативными заболеваниями перед аллотГСК. Токсичность азациитидина и децитабина оказалась приемлемой и контролируется модификацией схемы терапии, удлинением межкурсового интервала, снижением дозы. В нашей когорте больных отсутствовала органная токсичность, а также отмечалась низкая частота тяжелых инфекционных осложнений, что позволяет рекомендовать терапию ГМП во время поиска неродственного донора или в рамках подготовки к родственной аллотГСК. Частота

осложнений в нашем исследовании сопоставима с данными зарубежных исследователей [11, 12].

Частота ответов на ГМП сопоставима с данными, полученными в исследованиях других авторов [13–17].

В настоящее время выделяют следующие прогностические факторы: вариант ответа на терапию ГМП, этиология (*de novo*/вторичный), цитогенетические аномалии, число бластных клеток в костном мозге, соматический статус на момент выполнения аллотГСК, применение ГМП после аллотГСК.

Неэффективность ГМП отражает неблагоприятный прогноз. Лучшие показатели ОБ были у пациентов после аллотГСК или включенных в клинические исследования [18]. Однако прогноз и у этой категории больных оставался неблагоприятным.

В многофакторном анализе [19], так же как и в нашем, этиология МДС/ОМЛ (вторичный/*de novo*) не была фактором плохого прогноза.

Информация о влиянии цитогенетических изменений на вероятность ответа и длительность ОБ противоречива. Так, сообщается о преимуществах у пациентов с моносомией/делецией хромосомы 7 при лечении азациитидином [20]. В литературе глубокому анализу подвергается прогностическое значение цитогенетических аномалий [14, 21]. В проведенном нами многофакторном анализе влияние цитогенетических изменений не было статистически значимым.

По данным, полученным нами в многофакторном анализе, уровень бластных клеток в костном мозге менее 31 % в дебюте заболевания был связан с большей вероятностью ответа на терапию. Таким образом, терапия ГМП может быть эффективной

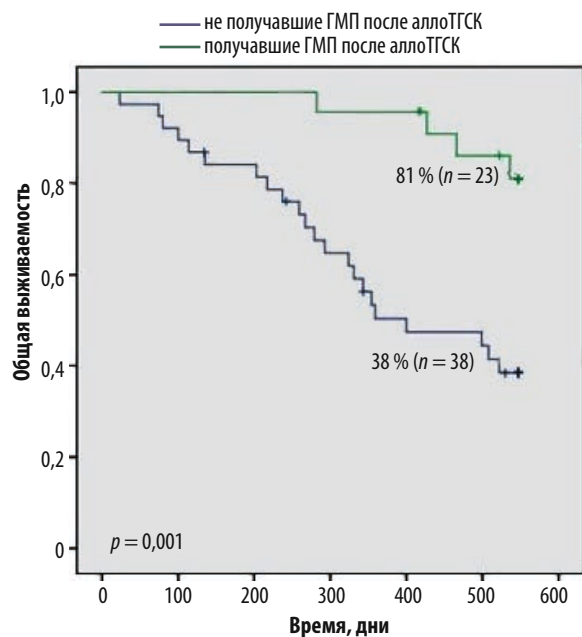


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов, получавших или не получавших гипометилирующие препараты (ГМП) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) ($p = 0,03$)

Fig. 1. Overall survival of patients, treated with hypomethylating agents (ГМП) or not after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (аллотГСК) ($p = 0,03$)

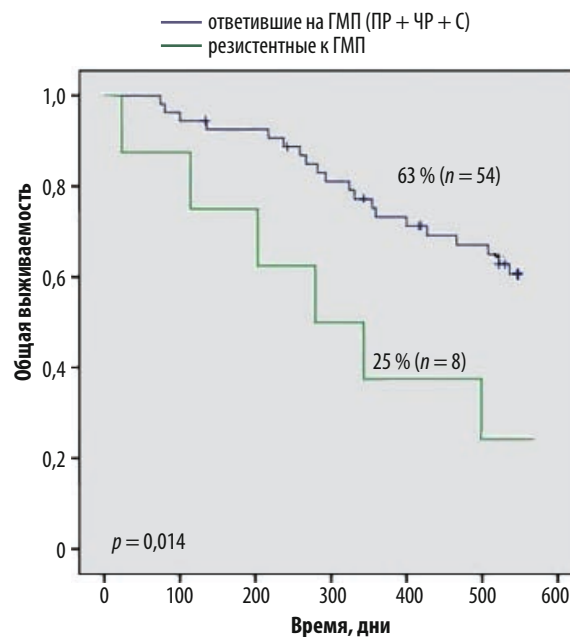


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ответом на терапию ГМП (ПР + ЧР + С) и резистентностью к ней ($p = 0,08$)

ГМП — гипометилирующие препараты; ПР — полная ремиссия; С — стабилизация; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 2. Overall survival of patients with response to hypomethylating agents therapy (CR + PR + S) and resistance towards it ($p = 0,08$)
ГМП — hypomethylating agents; ПР — complete remission; С — stabilisation; ЧР — partial remission.

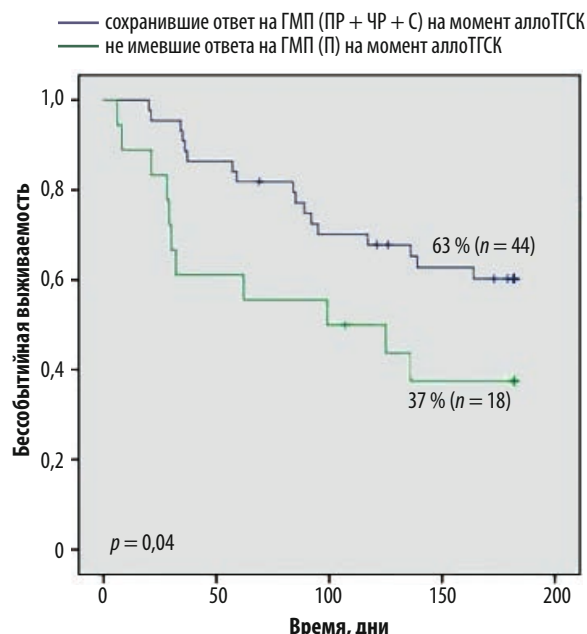


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов, сохранивших ответ на терапию ГМП (CR + PR + S) на момент выполнения аллотГСК и не имевших ответа ($p = 0,03$)

аллотГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ГМП — гипометилирующие препараты; П — прогрессирование; PR — полная ремиссия; С — стабилизация; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 3. Even-free survival of patients with response or no response to hypomethylating agents therapy (CR + PR + S) at the time of allo-HSCT ($p = 0.03$)

аллотГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ГМП — hypomethylating agents; П — progression; PR — complete remission; С — stabilisation; ЧР — partial remission.

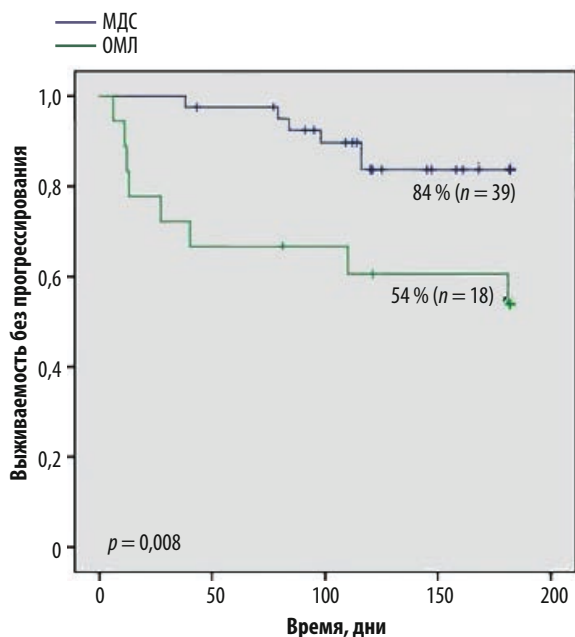


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) ($p = 0,08$)

Fig. 4. Progression free survival of patients with myelodysplastic syndrome (МДС) and acute myeloid leukemias (ОМЛ) ($p = 0.08$)

лечебной опцией у пациентов с МДС и ОМЛ с уровнем бластных клеток в костном мозге до 31 % [22]. Этот вывод не подтверждается в другом исследовании [23], в котором пациенты с уровнем бластных клеток 20–30 % имели худшие показатели ОВ, чем пациенты с уровнем бластных клеток менее 20 %.

Влияние достижения ответа на ГМП и его сохранения до момента выполнения аллотГСК не определено. В нашем исследовании, как и в исследовании V.T. Potter и соавт. [14], а также группы исследователей под руководством S.A. Yahng [24], ответ на ГМП и его сохранение до момента выполнения аллотГСК статистически значимо улучшали показатели ОВ и БСВ [14, 24]. Однако ряд исследователей [16] не находят связи между ответом на ГМП и исходом заболевания. Не вызывает сомнений влияние достижения и сохранения ремиссии при ОМЛ ко времени аллотГСК на показатели ОВ и БСВ [2]. Однако у пациентов с МДС требуется более строгий подход к оценке ответа на ГМП и его прогностическому значению [13].

ГМП могут применяться не только перед аллотГСК, но и после ее выполнения с профилактической и превентивной целью для улучшения показателей ОВ и снижения вероятности развития рецидивов. Это подтверждается как нашими предшествующими исследованиями [25], так и работами других авторов [26].

ГМП на предтрансплантационном этапе позволяют безопасно контролировать опухолевую массу у пациентов с МДС и поддерживать достигнутую ремиссию при ОМЛ.

Данное исследование является ретроспективным, поэтому для большей убедительности выводов требуется проведение рандомизированного проспективного исследования с группой контроля.

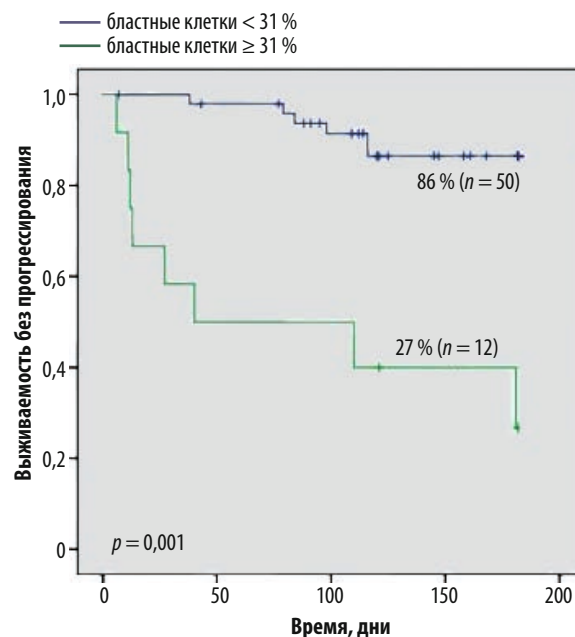


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с уровнем бластных клеток в костном мозге в дебюте заболевания < 31 и ≥ 31 % ($p = 0,01$)

Fig. 5. Progression free survival of patients with < 31 and ≥ 31 % level of the blast cells in bone marrow at the onset of the disease ($p = 0.01$)

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.Н. Овечкина.

Сбор и обработка данных: В.Н. Овечкина.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: В.Н. Овечкина, С.Н. Бондаренко, Е.В. Морозова.

Подготовка рукописи: В.Н. Овечкина.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ширин А.Д., Баранова О.Ю. Гипометилирующие препараты в онкогематологии. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):369–82. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-369–382.
[Shirin AD, Baranova OYu. Hypomethylating Agents in Oncohematology. Clinical oncohematology. 2016;9(4):369–82. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-369–382. (In Russ)]
2. Бондаренко С.Н., Семенова Е.В., Афанасьев Б.В. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии. Терапевтический архив. 2013;84(7):18–25.
[Bondarenko SN, Semenova EV, Afanas'ev BV, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloblastic leukemia in first remission. Tera-pevticheskii arkhiv. 2013;84(7):18–25. (In Russ)]
3. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Савченко В.Г. и др. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра. Терапевтический архив. 2014;86(7):14–23.
[Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Savchenko VG, et al. Treating patients with acute myeloid leukemias according to the protocol of the AML-01.10 Russian multicenter randomized trial: the Coordinating Center's results. Tera-pevticheskii arkhiv. 2014;86(7):14–23. (In Russ)]
4. de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(13):1753–62. doi: 10.1182/blood-2016-06-724500.
5. Sohn SK, Moon JH. Survey of expert opinions and related recommendations regarding bridging therapy using hypomethylating agents followed by allogeneic transplantation for high-risk MDS. Crit Rev Oncol Hematol. 2015;95(2):243–50. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.03.004.
6. Al-Ali HK, Jaekel N, Niederwieser D, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. Leuk Lymphoma. 2012;53(1):110–7. doi: 10.3109/10428194.2011.606382.
7. Cruijssen M, Lubbert M, Huls G, et al. Clinical Results of Hypomethylating Agents in AML Treatment. J Clin Med. 2014;4(1):1–17. doi: 10.3390/jcm4010001.
8. Field T, Perkins J, Anasetti C, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2010;45(2):255–60. doi: 10.1038/bmt.2009.134.
9. Al-Ali HK, Jaekel N, Niederwieser D. The role of hypomethylating agents in the treatment of elderly patients with AML. J Geriatr Oncol. 2014;5(1):89–105. doi: 10.1016/j.jgo.2013.08.004.
10. Komrokji RS, DeZure AE, Sekeres MA, et al. Validation of International Working Group (IWG) Response Criteria in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): A Report on Behalf of the MDS Clinical Research Consortium (MDS CRC). Blood. 2015;126:909.
11. Seymour JF, Buckstein R, Santini V, et al. Efficacy and Safety of Azacitidine (AZA) Versus Conventional Care Regimens (CCR) in Patients Aged ≥ 75 Years with Acute Myeloid Leukemia (AML) in the Phase 3 AZA-AML-001 Study. Blood. 2016;128:2818.
12. Garcia JS, Jain N, Godley LA. An update on the safety and efficacy of decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes. Onco Targets Ther. 2010;3:1–13. doi: 10.2147/ott.s7222.
13. Кострома И.И., Грицаев С.В., Карягина Е.В. и др. Гематологическое улучшение — вариант благоприятного противоопухолевого ответа на лечение азациитидином при острых миелоидных лейкозах и миелодиспластических синдромах. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):413–9. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-413-419.
[Kostroma II, Gritsaev SV, Karyagina EV, et al. Hematological Improvement is a Favorable Response to Azacitidine in Patients with Acute Myeloid Leukemias and Myelodysplastic Syndromes. Clinical oncohematology. 2015;8(4):413–9. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-413-419. (In Russ)]
14. Potter VT, Iacobelli S, Biezen A, et al. Comparison of Intensive Chemotherapy and Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Myelodysplastic Syndromes: A Study of the Myelodysplastic Syndrome Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(9):1615–20. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.05.026.
15. Jabbour E, Mathisen MS, Garcia-Manero G, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation versus hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndrome: A retrospective case-control study. Am J Hematol. 2013;88(3):198–200. doi: 10.1002/ajh.23371.
16. Ahn JS, Kim YK, Min YH, et al. Azacitidine Pre-Treatment Followed by Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation in Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome. Acta Haematol. 2015;134(1):40–8. doi: 10.1159/000368711.
17. Waespe N, Akker Van Den M, Klaassen RJ, et al. Response to treatment with azacitidine in children with advanced myelodysplastic syndrome prior to hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2016;101(12):1508–15. doi: 10.3324/haematol.2016.145821.
18. Prebet Th, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. J Clin Oncol. 2011;29(24):3322–7. doi: 10.1200/jco.2011.35.8135.
19. Bally C, Thepot S, Quesnel B, et al. Azacitidine in the treatment of therapy related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia (tMDS/AML): a report on 54 patients by the Groupe Francophone Des Myelodysplasies (GFM). Leuk Res. 2013;37(6):637–40. doi: 10.1016/j.leukres.2013.02.014.
20. Fenaux P, Mufti GJ, Peterson BL, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009;10(3):223–32. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70003-8.
21. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao Th, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Blood. 2012;120(24):4840–5. doi: 10.1182/blood-2012-06-436055.
22. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(4):562–9. doi: 10.1200/jco.2009.23.8329.
23. Pleyer L, Burgstaller B, Greil R, et al. Azacitidine front-line in 339 patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia: comparison of French-American-British and World Health Organization classifications. J Hematol Oncol. 2016;9(1):39. doi: 10.1186/s13045-016-0263-4.
24. Yahng SA, Yoo JH, Shin SH, et al. Response to pretransplant hypomethylating agents influences the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with myelodysplastic syndromes. Eur J Haematol. 2013;90(2):111–20. doi: 10.1111/ejh.12038.
25. Овечкина В.Н., Бондаренко С.Н., Морозова Е.В. и др. Острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром: применение азациитидина с профилактической и превентивной целью после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):45–51. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-45-51.
[Ovchikina VN, Bondarenko SN, Morozova EV, et al. Acute Myeloblastic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: Azacitidine for Prophylactic and Preventive Purposes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical oncohematology. 2017;10(1):45–51. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-45-51. (In Russ)]
26. Craddock Ch, Jilani N, Siddique Sh, et al. Tolerability and Clinical Activity of Post-Transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia Treated on the RICAZA Trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(2):385–90. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.004.