

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 615.277.3.03:616.419-007.17-008.6

Докшина И.А., Минаева Н.В., Поздеев Н.М., Федоровская Н.С.,
Овсебян В.А., Рылов А.В., Парамонов И.В.

АЗАЦИТИДИН – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови»
ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Цель работы – оценить эффективность лечения больных миелодиспластическим синдромом (МДС) азацитидином в сравнении с терапией, включающей в себя цитарабин, по следующим критериям: общая выживаемость, токсичность, продолжительность госпитализации и качество жизни.

Материал и методы. В исследование включены 36 больных МДС в возрасте от 42 до 83 лет. Всех пациентов разделили на две группы. В 1-ю группу вошли 15 больных в возрасте от 55 до 83 лет, базисная терапия которых заключалась в использовании одного из протоколов, содержащих цитарабин: «7+3» или «малые дозы цитарабина» («МДЦ»), во 2-ю группу – 21 больной в возрасте от 42 лет до 81 года. В протокол лечения этой группы был включен азацитидин (Вайдаза) в дозе 75 мг/м² подкожно в течение 7 дней. Оценка эффективности терапии проводилась после окончания 2, 4, 6 курсов. Терапию азацитидином продолжали до появления симптомов прогрессирования заболевания.

Результаты. Сравнительный анализ результатов терапии больных МДС показал преимущества применения азацитидина перед терапией, включающей в себя цитарабин. Использование азацитидина в лечении больных МДС обеспечило увеличение общей выживаемости (38% против 26,6%; $p = 0,038$), привело к удлинению медианы выживаемости (13,7 против 7,9 мес; $p = 0,03$). Частота общего ответа при терапии азацитидином в сравнении с «МДЦ» составила 76% против 53%. Время заболевания до трансформации в острый миелоидный лейкоз увеличилось с 6,16 до 10,6 мес.

При использовании азацитидина отмечено статистически значимое улучшение показателей крови, уменьшение зависимости от гемотрансфузий, сокращение сроков госпитализаций, что существенно повысило качество жизни пациентов.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы; азацитидин; цитарабин; общая выживаемость; продолжительность госпитализаций.

Для цитирования: Докшина И.А., Минаева Н.В., Поздеев Н.М., Федоровская Н.С., Овсебян В.А., Рылов А.В., Парамонов И.В. Азацитидин – препарат выбора при лечении больных миелодиспластическим синдромом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 60-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-60-64>

Dokshina I.A., Minaeva N.V., Pozdeev N.M., Fedorovskaya N.S., Ovsepyan V.A., Rylov A.V., Paramonov I.V.

AZACITIDINE IS THE PREPARATION OF CHOICE IN THE TREATMENT OF MYELODYSPLASTIC SYNDROMES PATIENTS

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russian Federation

Aim. To compare the efficiency of the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) with azacitidine and cytarabine on the basis of the following criteria: overall survival (OS), toxicity, length of the hospitalization period, the life quality.

Methods. Research includes 36 patients with MDS aged from 42 up to 83. All patients were divided into two groups. The first group includes 15 patients aged from 55 up to 83. Basic therapy of the said patients involved usage of one of protocols, containing cytarabine "7+3" or "small doses of cytarabine" ("SDC"). The second group is represented by 21 patient aged from 42 up to 81. Treatment protocol of this group included azacitidine (Vaydaza) in a dose of 75mg/m² subcutaneously within 7 days. Evaluation of treatment efficiency was held after 2, 4, 6 courses. The treatment was continued until symptoms of disease progression appeared.

Results. Including of azacitidine in treatment of MDS patients demonstrated the advantage in overall survival (38% vs 26.6%; $p = 0.038$), resulted in prolonged median survival (13.7 vs 7.9 months; $p = 0.03$). The frequency of the general response while using azacitidine in comparison to SDC constituted 76% vs 53%. The period of the disease until transformation to AML increased from 6.16 months to 10.6 months.

Conclusion. The including of azacitidine in the treatment of MDS patients improved the quality of life, decrease the dependence on blood transfusion, LOS.

Keywords: myelodysplastic syndromes; azacitidine; cytarabine; overall survival; period of hospitalization.

For citation: Dokshina I.A., Minaeva N.V., Pozdeev N.M., Fedorovskaya N.S., Ovsepyan V.A., Rylov A.V., Paramonov I.V. Azacitidine – treatment of choice in myelodysplastic syndromes patients therapy. *Hematology and Transfusion. Russian Journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2017; 62(2): 60-64. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-60-64>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 07 April 2017

Accepted 29 May 2017

Миелодиспластические синдромы (МДС) – гетерогенная группа приобретенных, клональных, прогрессирующих заболеваний кроветворной системы, развитие которых обусловлено в большинстве случаев хромосомными изменениями, приводящими к функциональной патологии полипотентных стволовых клеток, и характеризуется нарушением пролиферации и дифференцировки клеток одного, двух или трех ростков кроветворения (дисплазией миелоидных клеточных линий), периферическими цитопениями, возникающими вследствие неэффективности гемопоэза и усиленного апоптоза, и повышенным риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [1, 2].

МДС – болезнь преимущественно пожилых людей, медиана возраста колеблется в диапазоне от 65 лет до 71 года [2, 3].

В США заболеваемость МДС составляет 3,3–3,8 человека на 100 тыс. населения в год [4]. Показатели заболеваемости в США соответствуют показателям в Англии с Уэльсом, Швеции (3,6 на 100 тыс.), Германии (4,1 на 100 тыс.) и Франции (3,2 на 100 тыс.) и выше, чем в Японии (1,0 на 100 тыс.). Предполагается, что процесс старения населения Европы в ближайшие десятилетия может способствовать увеличению числа больных МДС [5–7]. Современные показатели заболеваемости МДС сопоставимы с показателями при ОМЛ, что позволяет относить МДС к категории распространенных гемобластозов. Точных статистических данных о заболеваемости МДС в России нет, однако встречаются сведения о том, что заболеваемость в Российской Федерации должна составлять 3–4 случая на 100 тыс. населения в год [1, 3].

Наименьшие показатели заболеваемости отмечаются у лиц моложе 40 лет – 0,14 на 100 тыс. населения и достигают максимума в возрасте старше 80 лет – 36 на 100 тыс. населения. После 60 лет заболеваемость увеличивается более чем в 5 раз и составляет 86% от общего числа заболевших МДС. Мужчины болеют чаще, чем женщины: 4,4 против 2,5 на 100 тыс. населения в год [2]. Вторичный МДС выявляют у 10–20% больных [1].

Прогнозирование выживаемости и риска развития трансформации в ОМЛ является обязательным условием ведения больных МДС [8].

Биологическая гетерогенность заболевания, многообразие гематологических вариантов и молекулярно-генетических нарушений – факторы, определяющие вариабельность клинического течения и выбор адекватного терапевтического пособия больным МДС.

Современные методы лечения МДС позволяют достичь полной ремиссии после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), либо длительно контролировать заболевание, сохраняя приемлемое качество жизни [1]. Однако алло-ТГСК может быть выполнена лишь небольшой когорте пациентов из-за ограничений, связанных с возрастом больного, наличием сопутствующей патологии, токсичностью самой процедуры трансплантации и часто – с отсутствием совместимого донора [9].

Для корреспонденции:

Поздеев Николай Маркович, доктор мед. наук, заместитель директора, руководитель научно-клинического отдела ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия. E-mail: nmpozdeev@gmail.com.

For correspondence:

Pozdeev Nikolay M., MD, PhD, Deputy Director of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russian Federation. E-mail: nmpozdeev@gmail.com.

Information about authors:

Dokshina I.V., <http://orcid.org/0000-0002-1447-0199>;
Minaeva N.V., <http://orcid.org/0000-0002-2385-9251>;
Pozdeev N.M., <http://orcid.org/0000-0003-4286-7385>;
Fedorovskaya N.S., <http://orcid.org/0000-0002-2160-0035>;
Ovspeyan V.A., <http://orcid.org/0000-0002-9780-1861>;
Rylov A.V., <http://orcid.org/0000-0003-4393-3380>;
Paramonov I.V., <http://orcid.org/0000-0002-7205-912X>.

Таким образом, целью терапии большинства больных МДС является восстановление показателей периферической крови, уменьшение тяжести клинических проявлений, снижение потребности в переливании компонентов крови, уменьшение риска трансформации МДС в ОМЛ, увеличение общей выживаемости (ОВ) и улучшение качества жизни [3].

В последние годы наблюдается значительный прогресс в создании новых лекарственных методов лечения МДС, не связанных с трансплантационными технологиями. Выбор лечебной тактики для конкретного пациента определяется морфологическим вариантом МДС, прогностической группой, возрастом и общим состоянием [10].

В 2004 г. Министерство по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration) зарегистрировало азациитидин для лечения больных ОМЛ и МДС [3]. Результаты международных, мультицентровых, контролируемых, проспективных, рандомизированных исследований CALGB 9221 и AZA-001 [10–14] позволили сформулировать следующие выводы:

- терапия азациитидином улучшает показатели периферической крови у статистически значимого числа больных МДС, что уменьшает зависимость от гемотрансфузий;
- азациитидин увеличивает время до прогрессии заболевания и повышает ОВ, которая не зависит от полноты ответа на терапию, числа бластных клеток и цитогенетических факторов;
- при применении азациитидина установлена низкая токсичность (органная и гематологическая), что является показателем улучшения качества жизни пациентов;
- лечение гипометилирующими агентами оптимально продолжать вплоть до начала прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности.

Профиль безопасности азациитидина позволил эффективно применить его у пожилых больных с сопутствующей патологией [15]. На основании результатов этих исследований азациитидин был зарегистрирован в России в 2010 г., что существенно расширило терапевтический арсенал лечения ОМЛ и МДС [16].

В соответствии с рекомендациями NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 2016) [17] азациитидин показан для терапии всех морфологических вариантов МДС по классификации ВОЗ (2008) [18, 19]. Для МДС низкого и промежуточного риска-1 по IPSS (в России данное показание не зарегистрировано) препарат рекомендуется больным с клинически значимой нейтропенией и/или тромбоцитопенией, и/или увеличением количества бластных клеток в костном мозге, а также при низкой вероятности ответа на препараты эритропоэтинового ряда в комбинации с колониестимулирующими факторами и на иммуносупрессивную терапию циклоспорином А (ЦсА). Доказано, что у больных МДС промежуточного-2 и высокого риска по IPSS, которым невозможно выполнить алло-ТГСК, эффективной терапией является применение азациитидина [10]. Азациитидин пролонгирует время до трансформации МДС в ОМЛ (21 мес против 13 мес; $p = 0,007$), а также ассоциируется с лучшей медианой ОВ, чем при традиционной терапии (24,5 мес против 15 мес; $p < 0,001$), 2-летняя ОВ составила 50,8 и 26,2% соответственно ($p < 0,001$).

В обновленных рекомендациях NCCN (2016) азациитидин имеет категорию доказательности 1 и относится к предпочтительным методам лечения МДС [17].

Цель исследования – оценить эффективность лечения больных МДС азациитидином в сравнении с терапией, включающей в себя цитарабин, по следующим критериям: ОВ, токсичность, продолжительность госпитализации и качество жизни.

Материал и методы

В исследование включены 36 больных МДС (18 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 42 до 83 лет, наблюдавшихся в гематологической клинике ФГБУН КНИИГ и ПК ФМБА России в период с января 2014 г. по июнь 2016 г. Диагноз МДС сформулирован в соответствии с классификацией ВОЗ (2008) [18].

При диагностике применяли цитологические, гистологические, иммунологические, цитогенетические, а при необходимости иммуногистохимические методы исследования костного мозга, оценивали показатели гемограммы.

Характеристика больных МДС

| Параметр | 1-я группа (n = 15) | | 2-я группа (n = 21) | |
|--|------------------------|----|------------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Варианты МДС: | | | | |
| РЦМД | 2 | 17 | 5 | 24 |
| РАИБ-I | 4 | 27 | 4 | 19 |
| РАИБ-II | 9 | 60 | 12 | 57 |
| Прогностические группы риска по IPSS: | | | | |
| промежуточный-1 | 5 | 33 | 5 | 24 |
| промежуточный-2 | 6 | 40 | 9 | 43 |
| высокий | 4 | 27 | 7 | 33 |
| Кариотип: | | | | |
| нормальный | 5 | 33 | 7 | 41 |
| множественные нарушения | 3 | 20 | 5 | 29 |
| del5q | 3 | 20 | 2 | 12 |
| другие aberrации | 4 | 27 | 3 | 18 |
| Бластные клетки в костном мозге; | | | | |
| Me (диапазон), % | 11,7 (2,2–19) | | 9,6 (2,2–19) | |
| Продолжительность болезни до лечения; Me (диапазон), мес. | | | | |
| | 3,2 (1–12) | | 4,6 (2–9) | |
| Предшествующее лечение: | | | | |
| заместительная терапия | 10 | 67 | 4 | 19 |
| ЭПО | – | – | 1 | 4,8 |
| ЦсА | – | – | 3 | 14,3 |
| химиотерапия (6-МП, МДЦ) | – | – | 9 | 42,8 |
| без лечения | 5 | 33 | 4 | 19 |

Группу риска МДС определяли по шкале IPSS (1997) [20]. Для оценки ответа на лечение использовали критерии Международной рабочей группы по ОМЛ [14].

Прогрессию заболевания устанавливали на основании ухудшения показателей периферической крови и костно-мозгового кроветворения. При увеличении содержания бластных клеток более 20% констатировали трансформацию МДС в ОМЛ.

Всех больных разделили на две группы.

1-я группа была сформирована на основе ретроспективного анализа результатов терапии больных МДС с применением цитарабинсодержащих схем: «7+3» и «МДЦ». В 1-ю группу включили 15 больных МДС (5 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 55 до 83 лет (медиана возраста 68 лет). Гистологические исследования трепанобиоптатов костного мозга при первичной диагностике МДС выполнены у всех больных. Низкая клеточность костного мозга установлена у 5 (33,3%), гиперклеточный костный мозг – у 6 (40%), нормальная клеточность – у 4 (26,7%) больных. Количество бластных клеток в костном мозге варьировало от 2,2 до 19% (медиана 11,7%).

Цитогенетические исследования выполнены всем 15 (100%) больным, из них у 3 (20%) нарушений кариотипа не выявлено, у 2 больных анализ кариотипа не проводили ввиду отсутствия метафазных пластинок. Изолированную del5q определили у 3 (20%) больных, множественные клональные нарушения (более трех аномалий или аномалии 7-й хромосомы) выявлены у 3 (20%) больных, другие цитогенетические поломки (del20q, del18q) – у 4 (27%).

Распределение вариантов МДС было следующим: рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД) установлена у 2 (17%) больных, рефрактерная анемия с избытком бластных клеток, тип I (РАИБ-I) – у 4 (27%), рефрактерная анемия с избытком бластных клеток, тип II (РАИБ-II) – у 9 (60%). Установлены прогностические группы МДС в зависимости от степени риска по IPSS: 5 (33%) больных промежуточного-1 риска, 6 (40%) – промежуточного-2 риска, 4 (27%) – высокого риска.

Продолжительность заболевания МДС от момента диагностики до назначения химиотерапии составила от 1 до 12 мес (медиана 3,2 мес). До установления диагноза МДС лечение включало назначение препаратов железа, заместительную терапию компонентами крови у 10 (67%) больных, без лечения находились 5 (33%) больных.

Базисная терапия больных 1-й группы заключалась в использовании одной из схем, содержащих цитарабин: «7+3» (цитарабин по 100 мг/м² 2 раза в сутки в течение 7 дней) или «МДЦ» – цитарабин по 10 мг/м² 2 раза в сутки подкожно (п/к) в течение 14 дней. Больные, получавшие

цитарабинсодержащую терапию, были объединены в одну группу в связи с отсутствием различий между использованными схемами в эффективности, проявлениях токсичности и длительности госпитализаций.

При появлении в арсенале отечественного здравоохранения гипометилирующего препарата азациитидина он был внедрен в клиническую практику при лечении больных МДС, что позволило сформировать 2-ю группу больных, из которых 81% получали предшествующую терапию, 19% – не получали. Во 2-ю группу не вошли пациенты, ранее включенные в 1-ю группу. В протоколе лечения больных 2-й группы был использован азациитидин (Вайдаза) в дозе 75 мг/м² п/к в течение 7 дней.

Во 2-ю группу вошел 21 больной (13 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 42 лет до 81 года (медиана возраста 63,7 года). Гистологическая характеристика трепанобиоптатов костного мозга была следующей: низкая клеточность костного мозга у 2 (9,5%) больных, гиперклеточный костный мозг у 14 (67%), клеточность в пределах нормы у 3 (14%). Количество бластных клеток варьировало от 2,2 до 19% (медиана 9,6%). Цитогенетические исследования выполнены у 17 (81%) больных. Нормальный кариотип установлен у 7 (41%) больных, изолированная del5q у 2 (12%), множественные клональные нарушения кариотипа – у 5 (29%), другие – у 3 (18%) больных.

Варианты МДС были следующими: РЦМД у 5 (24%) больных, РАИБ-I у 4 (19%), РАИБ-II у 12 (57%). По группам риска в соответствии со шкалой IPSS больных распределили следующим образом: промежуточный-2 у 9 (43%), высокий у 7 (33%) больных.

Продолжительность заболевания до момента назначения азациитидина составила от 2 до 9 мес (медиана 4,6 мес). Предшествующая терапия включала только переливание компонентов крови у 4 (19%) больных, применение препаратов эритропоэтина (ЭПО) у 1 (4,8%), ЦсА – у 3 (14,3%), химиотерапию 6-меркаптопурином (6-МП) у 2 (9,5%), химиотерапию «МДЦ» у 7 (33,3%) больных. Без предварительного лечения было 4 (19%) больных.

Оценку эффективности терапии азациитидином проводили после окончания 2, 4, 6 курсов. Лечение продолжали до прогрессии заболевания. Характеристика пациентов обеих групп представлена в **таблице**.

Таким образом, сравниваемые группы больных не имели статистически значимых различий по возрасту, вариантам МДС, прогностическим группам по IPSS, кариотипу, содержанию бластных клеток в костном мозге и по продолжительности заболевания до начала лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистической программы Statistica 6.0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Для сравнения средних величин использовали критерий Стьюдента. Статистический анализ выживаемости проводили с использованием лог-рангового критерия и построения кривых выживаемости по методу Каплана–Майера. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ эффективности терапии у больных 1-й группы

У 3 из 15 больных в качестве индукции ремиссии применяли протокол терапии «7+3». Лечение по протоколу «МДЦ» получали 12 больных. Независимо от вида терапии полная ремиссия (ПР) достигнута у 6 (40%) больных, клинико-гематологическое улучшение – у 2 (13,4%), ранняя летальность констатирована у 3 (20%), резистентные формы установлены у 4 (26,6%). Общий ответ наблюдался у 8 (53%) из 15 больных.

В возрасте от 61 года до 77 лет (медиана возраста 67,6 года) были 6 больных с ПР. По вариантам МДС больные распределились следующим образом: у 3 больных – РАИБ-I, у 3 – РАИБ-II, промежуточный-I риск по IPSS – у 3, промежуточный-2 – у 2, высокий риск – у 1 больного. Множественные клональные нарушения кариотипа установлены у 2 больных, изолированная del5q – у 2, у 2 больных нарушений кариотипа не выявлено. Предшествующее лечение включало заместительную компонентную терапию в период от 1 до 12 мес. Количество курсов «МДЦ» составило от 6 до 22 (медиана 10 курсов).

У 4 (26,6%) из 6 больных, которые продолжают курсы «МДЦ», сохраняется ПР. Клинико-гематологическое улучшение зафиксировано у 2 (13%) больных, в последующем, через 7 и 8 мес лечения у них произошла трансформация МДС в ОМЛ.

Отсутствие эффекта (резистентность) при терапии «МДЦ» установлено у 4 (26,6%) больных, из них у 2 больных была РАИБ-II и у 2 – РЦМД. Летальный исход у этих больных наступил через 2–4 мес от начала лечения.

Ранняя летальность зафиксирована у 3 больных после 1–2 курсов химиотерапии, из них у 1 больного от инфек-

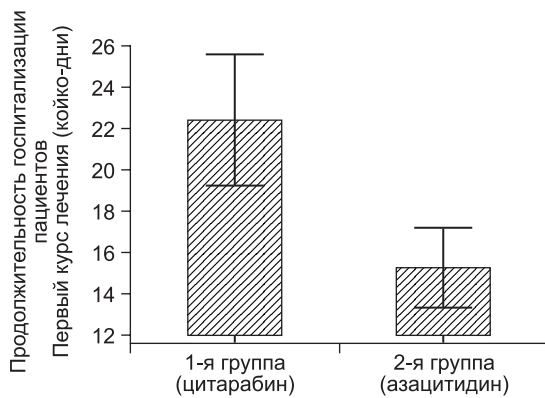


Рис. 1. Продолжительность госпитализации больных (1-й курс терапии).

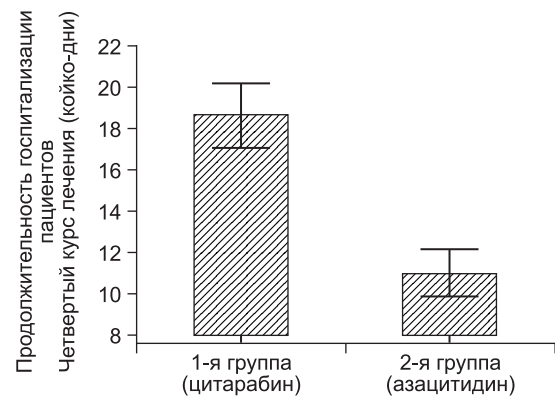


Рис. 2. Продолжительность госпитализации больных (4-й курс терапии).

ционных осложнений, у 2 больных от геморрагических осложнений.

При анализе клинического эффекта «МДЦ» установлено, что до начала лечения у больных 1-й группы концентрация гемоглобина составила $78,8 \pm 4,0$ г/л; после проведения четырех курсов химиотерапии – $84,5 \pm 6,2$ г/л. Количество тромбоцитов в гемограмме до лечения определялось в диапазоне $20-100 \times 10^9$ /л (медиана 54×10^9 /л), после четырех курсов – от 10 до 100×10^9 /л (медиана 36×10^9 /л).

У больных на всех этапах лечения сохранялась зависимость от гемокомпонентной терапии.

Эффективность химиотерапии «МДЦ» у больных МДС 1-й группы составила 53% (ПР 40%, клинико-гематологическое улучшение 13%). Эффект терапии сохранялся от 7 до 20 мес (медиана 11,2 мес). У 4 (26,6%) больных констатирована трансформация МДС в ОМЛ. Длительность заболевания до трансформации МДС в ОМЛ составляла от 2 до 8 мес (медиана 6,16 мес); 4 (26,6%) больных продолжали лечение по схеме «МДЦ» в течение 6–20 мес.

Анализ эффективности терапии у больных 2-й группы

Терапию азацитидином проводили 21 больному. При оценке эффективности лечения получены следующие результаты: ПР констатирована у 3 (14%) больных, костномозговая ПР – у 3 (14%), клинико-гематологическое улучшение – у 10 (48%), отсутствие эффекта – у 5 (24%) больных. Общий ответ наблюдался у 16 (76%) из 21 больного.

Больные с ПР и костномозговой ПР были в возрасте от 42 до 66 лет. Благоприятные варианты (промежуточный-1), по IPSS, зарегистрированы у 2 больных, неблагоприятные (промежуточный-2, высокий) – у 4; множественные клональные нарушения выявлены у 3 больных, у 3 больных нарушений кариотипа не обнаружено. Период до назначения азацитидина варьировал от 4 до 7 мес (медиана 5,4 мес). Предшествующее лечение включало заместительную компонентную терапию у 2, ЦсА – у 1 больного, 4 курса «МДЦ» – у 3 больных.

Количество курсов азацитидина составило от 4 до 6. ПР констатирована после 2–4 курсов, костномозговая ПР – после 4–6 курсов.

Из 6 больных ПР + костномозговая ПР сохранялись у 5 больных в течение 6–15 мес: из них у 1 после родственной алло-ТГСК, у 4 – соответственно 6, 8, 10 и 15 мес. Трансформация МДС в ОМЛ установлена у 2 больных из этой группы через 18 мес.

У 10 (48%) больных в возрасте 61–81 года (медиана 69,7 года) наблюдалось клинико-гематологическое улучшение продолжительностью от 7 до 30 мес (медиана 11 мес). Варианты МДС распределились следующим образом: у 4 больных РЦМД, у 6 – РАИБ-II; варианты по IPSS – промежуточный-2 у 4, высокий у 3 больных. Множественные клональные нарушения кариотипа выявлены у 4 больных, нормальный кариотип – у 3, другие – также у 3 больных. Время до назначения азацитидина варьировало от 2 до 7 мес (медиана 4 мес). Предшествующее лечение у 3 больных включало

заместительную терапию компонентами крови, у 1 – ЦсА, у 2 – ЭПО, у 4 больных – курсы «МДЦ» (от 2 до 4 курсов). Количество курсов азацитидина составило 4–19 (медиана 6,4). Ответ на лечение был зарегистрирован после 2–6 курсов. У 5 больных установлена трансформация МДС в ОМЛ через 8–14 мес терапии азацитидином, у 3 – через 8, 8,5 и 9 мес после достигнутого эффекта выявлено ухудшение лабораторных показателей, с увеличением бластных клеток в костном мозге. Длительность заболевания до трансформации МДС в ОМЛ составила от 8 до 18 мес (медиана 10,6 мес). Продолжают курсы терапии азацитидином 2 больных (10 и 30 мес наблюдения соответственно).

Отсутствие эффекта от данного вида терапии выявлено у 5 (24%) больных, из них РАИБ-I – у 3, РАИБ-II – у 2; варианты по IPSS: промежуточный-1 риск – у 2, промежуточный-2 риск – у 3 больных. Цитогенетические нарушения установлены у 1 больного – del5q, множественные нарушения кариотипа – у 3 больных. Период до назначения азацитидина составил от 2 до 8 мес. Предшествующее лечение у 2 больных включало заместительную компонентную терапию, у одного – ЦсА, у другого – 4 курса «МДЦ». Количество курсов азацитидина – от двух до четырех.

При оценке клинического эффекта применения азацитидина у больных 2-й группы установлено, что до начала терапии концентрация гемоглобина составляла $70,2 \pm 4,2$ г/л, после проведения четырех курсов – $92,5 \pm 6,2$ г/л ($p = 0,005$). Количество тромбоцитов в гемограмме увеличилось с $(54,5 \pm 6,0) \times 10^9$ /л до $(90,5 \pm 4,5) \times 10^9$ /л ($p < 0,001$).

Таким образом, терапия азацитидином сопровождалась статистически значимым улучшением показателей периферической крови. Количество трансфузий компонентов крови сократилось в 2 раза. Снижение потребности в гемокомпонентной терапии существенно улучшило качество жизни пациентов.

Эффективность терапии азацитидином у больных МДС 2-й группы составила 76% (ПР 14%, костномозговая ПР 14%, клинико-гематологическое улучшение 48%). Эффект лечения сохраняется от 6 до 30 мес (медиана 20 мес). Продолжают лечение 6 (37,5%) больных, у 1 больного сохраняется ПР после алло-ТГСК.

Проанализирована средняя длительность госпитализации (количество койко-дней) у пациентов из сравниваемых групп в течение 1-го и 4-го курсов лечения соответственно.

Количество койко-дней в течение 1-го курса лечения у больных 1-й группы составило $22,4 \pm 5,6$, у больных 2-й группы – $15,3 \pm 4,2$; $p = 0,0001$. Сравнительная продолжительность госпитализации в течение 1-го курса терапии представлена на рис. 1.

Количество койко-дней в течение 4-го курса лечения у больных 1-й группы составило $18,6 \pm 7,6$, у больных 2-й группы – $11,0 \pm 2,6$ ($p = 0,0001$). Сравнительная продолжительность госпитализации в течение 4-го курса терапии представлена на рис. 2.

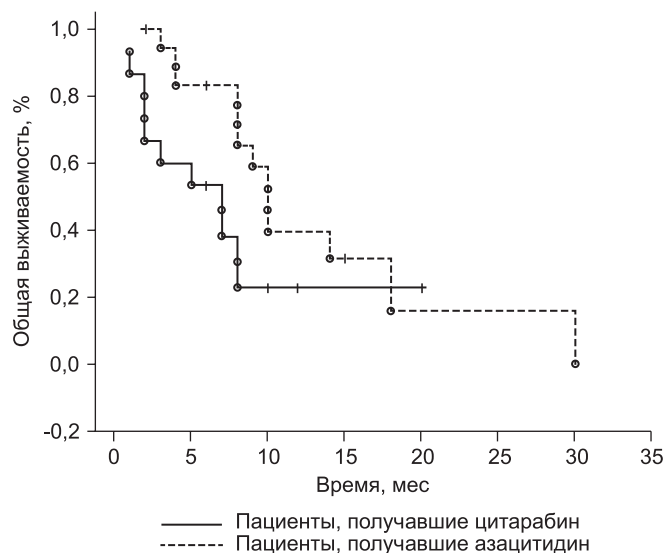


Рис. 3. Общая выживаемость в группах с разной терапией.

1-я группа – больные, получавшие цитарабин;
2-я группа – больные, получавшие азацитидин.

Использование азацитидина ведет к статистически значимому уменьшению необходимых сроков наблюдения за пациентом в условиях стационара, что существенно с экономической точки зрения.

При сравнительной оценке ОВ в группах с разной терапией (цитарабин или азацитидин) установлено, что применение азацитидина ассоциировалось с лучшей ОВ 13,7 мес (38%) против 7,9 мес (26,6%); $p = 0,03$. Результаты оценки ОВ представлены на рис. 3.

Таким образом, проведенное исследование посвящено изучению результатов применения двух видов терапии у больных МДС: схемы лечения с цитарабином у больных 1-й группы и использования азацитидина у больных 2-й группы. Сравнительный анализ терапии МДС без учета групп риска по IPSS показал преимущества применения азацитидина по сравнению с цитарабином. Использование азацитидина в лечении больных МДС продемонстрировало преимущество в увеличении ОВ (38% против 26,6%; $p = 0,038$), привело к удлинению медианы выживаемости (13,7 мес против 7,9 мес; $p = 0,03$). Частота общего ответа при использовании азацитидина в сравнении с цитарабинсодержащей терапией составила 76% против 53%. Время заболевания до трансформации МДС в ОМЛ увеличилось с 6,16 до 10,6 мес.

Исследование подтвердило эффективность и безопасность азацитидина при лечении больных МДС. При использовании азацитидина отмечено статистически значимое улучшение показателей периферической крови, уменьшение зависимости от гемотрансфузий, что существенно повышает качество жизни пациентов. Полученные результаты в совокупности с укорочением продолжительности госпитализаций больных МДС определяют как клиническую, так и экономическую значимость применения азацитидина.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Грицаев С.В. Миелодиспластические синдромы. В кн.: Рукавицын О.А., ред. *Гематология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 300–33.
- Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Румянцев А.Г. Миелодиспластические синдромы: терапевтические проблемы и решения (обзор литературы). *Онкогематология*. 2012; 2: 57–66.
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Семочкин С.В., Афанасьев Б.В., Морозова Е.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых (2015 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1, Прил. 4): 1–32.
- Баранова О.Ю. Острые лейкозы и миелодиспластические синдромы. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012; 5(4): 392–6.

- Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Иванова В.Л., Лунин В.В., Почтарь М.Е., Туманова Е.Л., и др. Азацитидин в лечении МДС: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012; 5(3): 234–8.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

- Gritsaev S.V. Myelodysplastic syndromes. In: Rukavitsyn O.A., ed. *Haematology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 300–33. (in Russian)
- Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T., Strom S.S., Merritt W.D., Ries L.A., et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008; 112(1): 45–52. doi: 10.1182/blood-2008-01-134858.
- Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Romyantsev A.G. Myelodysplastic syndromes: therapeutic problems and decisions (review). *Oncohematology. Russian Journal (Onkogematologiya)*. 2012; 2: 57–66. (in Russian)
- Sekeres M.A. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2011; 9(1): 57–63.
- Maynadie M., Verret C., Moskovtchenko P., Mugneret F., Petrella T., Caillot D., Carli P.M. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br. J. Cancer*. 1996; 74(2): 288–90.
- Radlund A., Thiede T., Hansen S., Carlsson M., Engquist L. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur. J. Haematol*. 1995; 54(3): 153–6.
- Gore S.D., Fenaux P., Santini V., Bennett J.M., Silverman L.R., Seymour J.F., et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica*. 2013; 98(7): 1067–72. doi: 10.3324/haematol.2012.074831.
- Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2012; 87(7): 692–701. doi: 10.1002/agh.23264.
- Steensma D.P., Tefferi A. Risk-based management of myelodysplastic syndrome. *Oncology (Willston Park)*. 2007; 21(1): 43–54.
- Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Kohno A.V., Semochkin S.V., Afanasiev B.V., Morozova E.V., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes adults. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2016; 61(1, Suppl. 4): 1–32. (in Russian)
- Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E., Santini V., Finelli C., Giagounidis A., et al.; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. 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.
- Silverman L.R., Demakos E.P., Peterson B.L., Kornblith A.B., Holland J.C., Odchimar-Reissig R., et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J. Clin. Oncol*. 2002; 20(10): 2429–40. doi:10.1200/JCO.2002.04.117.
- Silverman L.R., McKenzie D.R., Peterson B.L., Holland J.F., Backstrom J.T., Beach C.L., et al.; Cancer and Leukemia Group B. Further analysis of trials with azacitidine of patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol*. 2006; 24(24): 3895–903. doi:10.1200/JCO.2005.05.4346.
- Cheson B.D., Bennett J.M., Kopeccky K.J., Buchner T., Willman C.L., Estey E.H., et al.; International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol*. 2003; 21(24): 4642–9. doi:10.1200/JCO.2003.04.036.
- Baranova O.Yu. Acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2012; 5(4): 392–6. (in Russian)
- Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Ivanova V.L., Lunin V.V., Pochtar M.E., Tumanova E.L., et al. Azacitidine in the treatment of MDS: clinical observation and literature review. *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2012; 5(3): 234–8. (in Russian)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf (accessed 07 Dec 2016).
- Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2008; 114(5): 937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544.
- Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., Fenaux P., Morel P., Sanz G., et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89(6): 2079–88.

Поступила 07.04.17

Принята к печати 29.05.17