

Горяїнова Н.В., Третяк Н.М.,  
Аношина М.Ю., Коваль А.І.,  
Настенко О.П., Кубарова В.О.

## РИЗИК-АДАПТОВАНА СТРАТИФІКАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРУ МІЕЛОБЛАСТНУ ЛЕЙКЕМІЮ

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (м. Київ)

**Резюме.** В статті представлені власні дані дослідження щодо ефективності хіміотерапії та виникнення побічних ускладнень при застосуванні ризик-адаптованої стратифікації лікування хворих на ГМЛ, проаналізована результативність лікування за схемами FLAG та «7+3».

**Ключові слова:** гостра мієлобластна лейкемія, прогноз, лікування, стратифікація.

### Вступ

Сучасна онкогематологія потребує від індукційної цитостатичної терапії не тільки результативності в досягненні ремісії, а й підвищення якості життя хворого, що досягається зменшенням побічних проявів лікування, мінімізацією ускладнень, усуненням проявів органотоксичності, тобто ураження окремих внутрішніх органів під дією цитостатиків. Використання відомих хіміопрепаратів та їх комбінацій із диференційованою дозою в окремих групах пацієнтів, визначених за прогностичними критеріями, є одним із напрямків розвитку лейкології. На жаль, і до теперішнього часу не встановлені оптимальні дози, режими, кількість циклів індукційної хіміотерапії та не визначена тривалість і інтенсивність лікування в період ремісії у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ). Серед можливих схем лікування в якості індукційної хіміотерапії запропоновані високі дози антрациклінів, цитарабіну, а також застосування пуринових аналогів, таких як, наприклад, флударабін, який широко використовується для лікування рецидивів та резистентних форм ГМЛ [8, 10, 13]. Останнім часом пуринові аналоги все частіше використовуються в якості першої лінії терапії при ГМЛ у поєднанні з високими дозами цитарабіну. Результати такого лікування досить оптимістичні, але дуже різняться за критеріями включення хворих у програми лікування, дозами, тривалістю введення препаратів та курсу хіміотерапії [5, 9, 10, 12].

При застосуванні індукційної схеми лікування ГМЛ «7+3», яка з 70-х років минулого сторіччя вважається стандартною (базисною) програмою терапії ГМЛ, середній відсоток ремісій складає 58-64 %, при тому що з 1990-х років вкрай рідко приводяться показники менші за 70 % при використанні інших схем хіміотерапії [11]. Але біль-

шість авторів наполягають на удосконаленні критеріїв відбору пацієнтів для проведення тієї чи іншої програми лікування.

Виявлення цитогенетичних змін в поєднанні з морфологічними, імунофенотиповими та ферментативними властивостями пухлини дає можливість точніше визначити ступінь злоякісності патологічного клону, створити шкалу прогнозу для кожного виду лейкемії та чітко стратифікувати лікування хворих на ГМЛ [2]. Реалізація всіх прогностичних даних, в тому числі і цитогенетичних, залежить від застосованих протоколів хіміотерапії та параметрів їх дотримання [4].

Стандартною схемою індукційного лікування в першому гострому періоді при ГМЛ є протокол «7+3». Після двох курсів неефективної терапії за схемою «7+3» констатується первинна резистентність до хіміотерапії і пацієнт переводиться на лікування із застосуванням високодозового цитарабіну, найчастіше за схемою FLAG (згідно з Наказом МОЗ України № 647 від 30.07.2010 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія»» [1]. Але, враховуючи те, що більшість хворих на ГМЛ – це пацієнти переважно старші за 40-60 років, які вже нерідко мають ті чи інші соматичні розлади, передуюча терапія антрацикліновими антибіотиками, які входять в схему лікування «7+3», залишає у них негативні наслідки у вигляді кардіо- та гепатотоксичного впливу, що надалі унеможливує проведення цитостатичної терапії в необхідних адекватних дозах. Тому ми рекомендуємо застосовувати програму хіміотерапії FLAG в якості першої лінії терапії відразу після встановлення діагнозу ГМЛ, враховуючи розроблені нами в процесі багаторічних досліджень прогностичні критерії [6, 7].

Нами також доведено, що флударабін є цитос-

татиком, який майже не має негативного впливу на якість життя хворих. Такі ускладнення, як нудота, блювання та випадіння волосся, котрі особливо важко суб'єктивно переносяться хворими, дуже рідко зустрічаються при лікуванні цим препаратом [3].

**Мета роботи:** проаналізувати ефективність терапії ГМЛ та побічні ускладнення при застосуванні ризик-адаптованої стратифікації лікування за схемами FLAG та «7+3».

Матеріали і методи.

Об'єктом дослідження були 64 хворих на ГМЛ до та після індукційного лікування (30 жінок та 34 чоловіків), віком від 18 до 75 років, що знаходилися на лікуванні у гематологічному відділенні № 1 9-ої клінічної лікарні м. Києва, яке є клінічною базою відділення захворювань системи крові ДУ "Інститут гематології та трансфузіології НАМНУ" та їх біологічний матеріал (кістковий мозок, трепанобіоптат клубової кістки, периферична кров, сироватка крові та спинномозкова рідина). Проводилися наступні методи досліджень:

- загально-клінічні: збір анамнезу, об'єктивний статус, інструментальне дослідження, загальний аналіз крові;
- біохімічні дослідження сироватки крові;
- клініко-гематологічні: дослідження кісткового мозку з підрахунком мієлограми), гістологічне дослідження гемопоєзу та його мікрооточення, цитохімічні дослідження периферичної крові та кісткового мозку, люмбальна пункція з біохімічним дослідженням спинномозкової рідини (СМР) та морфологічним дослідженням центрифужного препарату СМР;
- радіометричні: (визначення тимідинкінази (ТК) у сироватці крові та спинномозкової рідини хворих на ГМЛ за допомогою радіоімунного аналізу (RIA) з використанням аналога тимідину  $^{125}\text{I}$ -iodedeoxy uridine);
- цитогенетичні: вивчення каріотипу у хворих на ГМЛ, оцінка клону з невідповідними хромосомними порушеннями в динаміці проведення хімотерапевтичних протоколів методом диференційного забарвлення хромосом бластних клітин кісткового мозку;
  - інструментальні: УЗД органів черевної порожнини, ЕКГ; КТ або МРТ (у разі необхідності).

Діагноз встановлювався на підставі клінічної картини, цитоморфологічного аналізу периферичної крові та цитологічного дослідження кі-

сткового мозку (відсоток бластів > 20 % усіх нееритроїдних клітин). Мієлоїдна належність бластів виявлялась за допомогою цитохімічного дослідження мазків кісткового мозку і крові. Захворювання класифікували відповідно до Міжнародної статистичної класифікації захворювань 10-го перегляду [World Health Organization: ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: tenth revision, vol. 1, Geneva, World Health Organization, 1992]. Підваріанти ГМЛ визначали за критеріями ФАБ-класифікації: М2 – діагностовано у 8 пацієнтів, М4 – у 32 хворих, М5 – у 24 осіб.

Лікування хворих у першому гострому періоді розпочиналось після повного гематологічного обстеження та встановлення діагнозу або за стандартною схемою індукції ремісії „7+3”: цитарабін 100 мг/м<sup>2</sup>/добу в 1-7-у добу, двічі на добу через 12 годин підшкірно плюс один з антрациклінових антибіотиків в 1-3-у добу внутрішньовенно 15-30-хвилинною інфузією - ідарубіцин 12 мг/м<sup>2</sup>/добу або доксорубіцин (адриабластин) 40 мг/м<sup>2</sup>/добу, або за схемою FLAG: флударабін 30 мг/м<sup>2</sup>/добу в/в 30-хвилинною інфузією в 1-5 дні, цитарабін 2000 мг/м<sup>2</sup>/добу в/в 4-х-годинною інфузією в 1-5 дні (через 2 години після флударабіну), колонієстимулюючий фактор (КСФ) 300 мкг/добу підшкірно в 0-5 дні. Крім цитостатичної, проводилась супровідна та симптоматична терапія за показаннями.

#### Диференціація тактики лікування

Після отримання результатів обстеження проводили диференціацію тактики лікування за встановленими прогностичними критеріями.

Лікування хворих на ГМЛ у першому гострому періоді за програмою FLAG розпочиналось при:

- наявності критеріїв несприятливого прогнозу:
- ферментативних: рівень ТК у сироватці крові та/або спинномозкової рідини більше 20,0 Од/л;
- цитогенетичних: гіперплоїдний каріотип, аномалії 7 хромосоми або комбіновані зміни 5 та 7 хромосом, наявність 11q23 t(10;11);
- лабораторно-клінічних: лейкоцитоз більше  $30 \times 10^9/\text{л}$ ;
- гістоморфологічних: надмірно виразний ступінь резорбції кісткової тканини, вогнищеві скупчення бластних клітин на фоні мієлоїдного кровотворення;
- наявність серцево-судинної недостатності

Таблиця 1

Результати лікування хворих на ГМЛ в залежності від індукційної ХТ

Група хворих	Ремісія після 1-го курсу ХТ, n (%)	Рання смерть, n (%)	Первинна резистентність
I група Пацієнти, які лікувалися за схемою "7+3", n=33	15 (45)	5 (15)	13 (39) m
II група Пацієнти, які лікувалися за схемою FLAG, n=31	22 (70) m	4 (15)	5 (16)

Примітка.

m -  $p < 0,05$  в порівнянні між групами.

або ЕКГ-ознак ураження серцевих м'язів (що унеможлиблює призначення кардіотоксичних антрациклінів, які входять до програми «7+3»).

Лікування хворих на ГМЛ у першому гострому періоді за програмою «7+3» проводили при:

- встановленні сприятливих прогностичних критеріїв:
  - ферментативних: рівень ТК у сироватці крові менше 20,0 Од/л;
  - цитогенетичних: інверсія 16 хромосоми з t (8;21); трисомія 21 хромосоми;
  - лабораторно-клінічних: кількість лейкоцитів у периферичній крові менше 30 x 10<sup>9</sup>/л;
  - гістоморфологічних: відсутність порушень кістково-мозкових трабекул, дегенеративних змін ендосту та синусів, збереження ретикулярного і колагенового матриксів стромі.

#### Оцінка ефективності індукційної ХТ за схемами "7+3" та FLAG

Пацієнти, в залежності від лікування, яке отримували, були розподілені на 2 групи:

I група – хворі, які отримували індукційну ХТ за схемою "7+3" (n=33);

II група – хворі, які отримували індукційну ХТ за схемою FLAG (n=31).

Відповідь на індукційну ХТ оцінювали після 1-го та 2-го курсів лікування. Результати лікування оцінювали згідно з загальноприйнятими критеріями. Повну ремісію констатували при нормальному співвідношенні всіх паростків кровотворення та виявленні 5 і менше відсотків бластних клітин в аспіраті кісткового мозку, їх відсутності в периферичній крові та спинномозковій рідині, кількості нейтрофілів у периферичній крові 1,5 x 10<sup>9</sup>/л та більше, тромбоцитів – не менше 100,0 x 10<sup>9</sup>/л. Первинно-резистентну

форму ГЛ констатували при відсутності повної ремісії після проведення двох курсів адекватної індукційної ХТ. За ранню смерть вважали смерть хворого в перші шість тижнів від моменту встановлення діагнозу. Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програм SPSS v12 та Excel.

Як свідчать отримані в результаті проведеного аналізу дані, різниці між кількістю ранніх смертельних випадків в групах із різними варіантами індукційної ХТ не спостерігалось (близько 15 % в обох групах). Однак, серед пацієнтів, що отримували лікування за схемою FLAG виявлено істотно більше ремісій (45 % проти 15 %) та статистично достовірно менше випадків первинної резистентності (16 % проти 39 %), що вказує на більшу ефективність програми FLAG в якості індукційної терапії у порівнянні зі схемою "7+3" (табл. 1).

У процесі дослідження вивчено кардіо-, гепато- та нирковотоксичний впливи програм хімотерапії «7+3» і FLAG та здійснено аналіз частоти основних ускладнень після проведеного лікування (табл. 2). Мієлотоксичність III-IV ступеня дещо частіше спостерігали у хворих, що лікувалися за програмою FLAG, але статистично значущої різниці не було встановлено.

Кардіотоксичність оцінювали за даними ЕКГ (в деяких випадках ЕхоЕКГ) та клінічних проявів – біль в області серця, порушення ритму та виникнення симптомів недостатності кровообігу, синусова тахікардія, аритмія, лівошлуночкова дисфункція, біль у ділянці серця, зниження вольтажу комплексу QRS, зубця Т, депресія сегмента ST, розвиток кардіоміопатії з лівошлуночковою недостатністю. Як видно з даних, наведених в таб. 2, серед пацієнтів, яким індукційну ХТ проводили за схемою "7+3", що містить кардіотоксичні антрациклінові антибіотики, ознаки кардіотоксичності спостерігали у 8 разів частіше, ніж у групі порівняння (75,8 % проти 12,9 %;  $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

Клінічні прояви органотоксичності після індукційної ХТ

Параметри токсичності	I група (Пацієнти, які лікувалися за схемою "7+3", n=33)	II група (Пацієнти, які лікувалися за схемою FLAG, n=31)
Мієлотоксичність III-IV ступеня, n (%)	24 (72,7)	29 (93,5)
Ознаки гепатотоксичності, n (%)	9 (27,2)	2 (6,5) *
Ознаки нефротоксичності, n (%)	6 (18,2)	3 (9,7)
Ознаки кардіотоксичності, n (%)	25 (75,8)	4(12,9) *
Гастроінтестинальна токсичність, n (%)	32 (96,7)	4(12,9) *
Важкі інфекційні ускладнення, n (%)	25 (75,8)	22 (71,0)
Алопеція, n (%)	33 (100)	3 (9,7)*

Примітка. \* -  $p < 0,05$  в порівнянні між групами.

Вагомі відмінності встановлено також відносно частоти спостереження гепатотоксичності у вигляді ураження або дисфункції гепатобіліарної системи, що, за даними УЗД, біохімічних досліджень (підвищення рівня білірубину, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, розвиток жирової дистрофії, гепатоцелюлярного некрозу та фіброзу, поява протокових порушень із холестаазом) та клінічних проявів, діагностували після завершення індукційної ХТ за програмою FLAG рідше більш ніж у 4 рази (6,5 % проти 27,2 %;  $p < 0,05$ ) у порівнянні з пацієнтами, що отримували індукційну ХТ за схемою "7+3".

Лікування за програмою FLAG суб'єктивно та об'єктивно набагато краще переноситься завдяки значно меншій гастроінтестинальній токсичності (12,9 % проти 96,7 %;  $p < 0,05$ ), проявами якої є нудота, блювання, проноси, ураження слизової оболонки порожнини рота та травного тракту, відсутності у 3/4 хворих випадіння волосся.

Статистично значущої різниці між групами відносно частоти розвитку глибокої мієлосупресії, нефротоксичності та важких інфекційних ускладнень не виявлено.

Мінімальна органотоксичність протоколу FLAG дає можливість проводити ХТ у повному обсязі протягом всього періоду лікування ГМЛ незалежно від віку, в той час, як ХТ "7+3" нерідко потребує редукації дози цитостатиків або на початку лікування (у хворих похилого віку), або в період підтримуючої терапії, що значно погіршує довгострокові результати. Урахування додаткових прогностичних чинників у якості критеріїв для призначення протоколу FLAG дозволяє індивідуалізувати інтенсивність хіміотерапії та покращити результати лікування і якість життя хворих на ГМЛ.

### Висновки

1. Проведення хіміотерапії за програмою FLAG в якості першої лінії при лікуванні ГМЛ дозволило отримати клініко-гематологічну ремісію після першого курсу індукції в 70 % випадків проти 45 % при лікуванні за схемою "7+3".
2. Лікування за програмою FLAG об'єктивно та суб'єктивно набагато краще переноситься завдяки значно меншій гастроінтестинальній токсичності (12,9 % проти 96,7 %;  $p < 0,05$ ).
3. Ознаки кардіотоксичності після завершення індукційної ХТ за програмою FLAG спостерігаються у хворих на ГМЛ у 8 разів рідше, ніж після лікування за схемою "7+3", що містить кардіотоксичні антрациклінові антибіотики (12,9 % проти 75,8 %;  $p < 0,05$ ).
4. Встановлено, що ознаки ураження або дисфункції гепатобіліарної системи після завершення індукційної ХТ за програмою FLAG у хворих на ГМЛ спостерігаються рідше більш ніж у 4 рази (6,5 % проти 27,2 %;  $p < 0,05$ ) у порівнянні з пацієнтами, що отримували індукційну ХТ за схемою "7+3".
5. Статистично значущої різниці між групами відносно частоти розвитку глибокої мієлосупресії, нефротоксичності та важких інфекційних ускладнень не встановлено.
6. Доведено, що мінімальна, у порівнянні з іншими схемами, органотоксичність режиму FLAG дає можливість проводити ХТ у повному обсязі протягом всього періоду лікування ГМЛ, в той час, як ХТ "7+3" нерідко потребує редукації дози цитостатиків або на початку лікування (у хворих похилого віку), або в період підтримуючої терапії, що значно погіршує довгострокові результати.

## РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ СТРАТИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ МИЕЛОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ

Горяинова Н.В., Третьяк Н.Н., Аношина М.Ю., Коваль А.И., Настенко Е.П., Кубарова В.А.

**Резюме.** В статье представлены собственные результаты исследований относительно эффективности химиотерапии и развития побочных осложнений при использовании риск-адаптированной стратификации лечения больных ОМЛ, проанализирована результативность лечения по схемам FLAG и «7+3».

**Ключевые слова:** острая миелобластная лейкемия, прогноз, лечение, стратификация.

## THE RISK-ADAPTED STRATIFICATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTEMYELOID LEUKEMIA

Goryainova N.V., Tretyak N.N., Anoshina M.Y., Koval A.I., Nastenko O.P., Kubarova V.A.

**Summary.** In the articles presented these own researches are in relation to efficiency of chemotherapy and origin of side complications at application of risk-adapted stratification of treatment patients with AML, analysed effectiveness of treatment on the charts of FLAG and "7+3".

**Key words:** acute myeloid leukemia, prognosis, treatment, stratification.

### Список використаної літератури

1. Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія». – Львів: ЗУКЦ, 2011. – 202 с.
2. Третьяк Н.М., Вакульчук О.М., Горяинова, Н.В. та ін. Залежність перебігу гострої мієлобластної лейкемії від цитогенетичних порушень. //Актуальні питання гематології та трансфузіології – матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 75-річчю ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМНУ» (Київ, 26-28 жовтня 2011 р.). – 2011. – С. 150-152.
3. Третьяк Н.М., Горяинова Н.В., Коваль А.І. та ін. Переваги індукційного лікування гострої мієлобластної лейкемії за програмою FLAG // Актуальні питання гематології та трансфузіології: матеріали ювілейної науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів (Київ, 27-28 жовтня 2011 р.). – 2011. – С. 154-155.
4. Третьяк Н.М., Коваль А.І., Аношина М.Ю., Горяинова, Н.В. Прогностичні ознаки перебігу гострих мієлобластних лейкемій // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – № 11. – С. 12-17.
5. Третьяк Н.Н., Горяинова Н.В., Басова О.В. Применение флударабинсодержащих протоколов химиотерапии в лечении резистентных форм острой миелобластной лейкемии // Онкология. – 2007. –Т.9, № 3 – С. 274-277.
6. Третьяк Н.Н., Горяинова Н.В., Киселева Е.А. и др. Эффективность лечения острого миелобластного лейкоза с использованием протокола FLAG // Актуальные вопросы гематологии: материалы международной научно-практической конференции (Гомель, 15-16 сентября 2011 г.). – 2011. – С. 95-100.
7. Третьяк Н.Н., Горяинова Н.В., Коваль А.И., Мнищенко, В.Н. FLAG-режим в индукционной химиотерапии острого миелобластного лейкоза // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины (Киров, 6-7 октября 2010 г.). – Киров, 2010. – С. 290 -292.
8. Faderl S., Ravandi F., Huang, X. et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrom // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 5. – P. 1638-1645.
9. Milligan D.W., Wheatley K., Littlewood T. et al. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial // Blood. – 2006. – Vol. 107. – P. 4614-4622.
10. Peters D.H., Markham A., Adkins, J.C. Fludarabine. An update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies // Drugs. – 1997. – № 53. – P. 1005-1037.
11. Ravandi F., Burnett A.K., Agura E.D. et al. Progress in the treatment of acute myeloid leukemia // Cancer. – 2007. - Vol. 110. – P. 1900-1910.
12. Thomas D., Estey E., Kantarjian H. New Therapeutic Strategies in Acute Myeloid Leukemia // Leukemia. – 2002. – Vol. 7, № 2. – P. 203–209.
13. Van Besien K., Artz A., Smith S. et al. Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 5728.