



Результаты лечения острого миелобластного лейкоза в реальной клинической практике

Белоусов К.А. • Голенков А.К. • Катаева Е.В.

Белоусов Кирилл Александрович – мл. науч. сотр., отделение клинической гематологии и иммунотерапии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 73 81.
E-mail: k_bel88@mail.ru

Голенков Анатолий Константинович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹

Катаева Елена Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение клинической гематологии и иммунотерапии¹

Цель – изучить эффективность программы «7+3» в группах пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), сформированных по неселективному принципу.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (карты стационарного и амбулаторного больного) 105 пациентов с ОМЛ, находившихся на лечении в отделении гематологии и иммунотерапии МОНКИ с января 2002 по декабрь 2011 г. Изучали клинико-гематологическую характеристику пациентов, оценивали частоту ремиссии в зависимости от возраста, уровня сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и временного периода от установления диагноза до начала терапии, а также общую выживаемость.

Результаты. В общей группе пациентов стандартная программа «7+3» лечения ОМЛ оказалась эффективной у 58%. Из 17 пациентов с уровнем ЛДГ в пределах нормы ремиссия достигнута в 70,5% случаев, у 53 пациентов с повышенным уровнем ЛДГ – в 50,9% случаев ($p < 0,05$). У больных в возрасте от 18 до 30 лет частота ремиссии была 81%, от 31 до 60 лет – 61%. У пожилых пациентов (от 60 лет и старше) ремиссия была получена в 29% случаев ($p < 0,05$ при сравнении с каждой из двух других возрастных

групп). На достижение ремиссии влияли сроки от момента установления диагноза до начала терапии: при интервале более 10 дней она достигнута у 16,7%, менее 10 дней – 60,8% ($p < 0,05$).

Медиана общей выживаемости составила 11 месяцев в общей группе больных, 15 месяцев у пациентов, достигших ремиссии после 2 курсов терапии, и 6 месяцев в группе пациентов, не ответивших на лечение. Сравнение 2 групп пациентов с разными вариантами ОМЛ не выявило различий по результатам лечения: общая выживаемость при M0–M2 была 11 месяцев, при M4–M5 – 10 месяцев.

Заключение. Лечение пациентов с ОМЛ по программе «7+3» характеризуется хорошим противоопухолевым эффектом. На достижение ремиссии влияют: возраст больного, сроки начала лечения, концентрация ЛДГ. Результаты, полученные в группе больных, сформированной по неселективному принципу, сопоставимы с опубликованными данными по селективным группам больных.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, эффективность терапии, неселективные группы пациентов.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-66-71

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) относится к наиболее тяжелым формам онкогематологических заболеваний и характеризуется выраженным подавлением нормального кроветворения за счет лейкоэмического замещения бластными клетками

костного мозга, что, в свою очередь, служит причиной развития таких клинических проявлений болезни, как анемия, геморрагический синдром и иммунодефицитное состояние. Эта наиболее частая форма острых лейкозов подразделяется по классификации FAB (French-American-British) на



восемь подвариантов [1]. В России ежегодно диагностируется до 1500 новых случаев ОМЛ [2].

К принципиальным вопросам терапии ОМЛ следует отнести выделение периодов индукции, консолидации (постремиссионной терапии), поддерживающего лечения, а также лечения рецидивов. Подобная структуризация программного лечения позволяет сфокусировать химиотерапевтические ресурсы на отдельных его фазах с целью получения более эффективных клинических результатов, что выражается в клинико-гематологической ремиссии и увеличении общей выживаемости. Введение высокодозной консолидации, по мнению некоторых авторов, сопряжено с более высокими положительными результатами [3], однако в других работах это не нашло подтверждения [4].

Наиболее эффективной комбинацией цитостатических препаратов при терапии ОМЛ считается сочетанное применение продолжительной инфузии цитарабина и трехдневное назначение антрациклинов (так называемая программа «7+3»). Варьирование доз применяемых цитостатических препаратов в пределах данной программы существенно не влияет на результаты лечения ОМЛ. Тем не менее существуют данные, свидетельствующие об улучшении клинических результатов при увеличении дозы антрациклинов и включении в программу этопозида в фазе индукционного лечения [3]. В настоящее время активно ведется поиск мутаций в лейкозных генах в клетках ОМЛ, которые в перспективе могут стать мишенью для проведения таргетной терапии. Среди таких мутаций прежде всего следует отметить Flt3, NPM1 и CEPRA [5]. Выявление этих цитогенетических факторов может свидетельствовать о благоприятном, промежуточном или неблагоприятном прогнозе лечения ОМЛ [6].

Большое значение в терапии ОМЛ имеет возраст пациентов. Так, пациентам в возрасте до 60 лет может быть рекомендована аллогенная трансплантация стволовых кровяных клеток, в то время как в более старшей группе (старше 60 лет) показана стандартная химиотерапия.

Цель исследования – изучить эффективность применения химиотерапевтической программы «7+3» у пациентов, включенных в исследование по неселективному признаку.

Материал и методы

Настоящая работа представляет собой ретроспективное исследование, основанное на анализе медицинской документации (медицинских карт стационарного больного (форма 003-у)

и медицинских карт амбулаторного больного (форма 025-у)) 105 пациентов с ОМЛ, поступавших для лечения в отделение клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с января 2002 по декабрь 2011 г. Изучались клинико-гематологическая характеристика пациентов, процент ремиссий, показатели общей выживаемости. Тип ОМЛ определялся с использованием цитохимических и иммунофенотипических методов диагностики согласно классификации FAB. Среди клинико-гематологических факторов особое внимание уделяли возрасту пациентов, времени от момента установления диагноза до начала терапии, уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и влиянию этих факторов на результаты лечения. В анализ были включены пациенты, прошедшие не менее одного курса индукционной химиотерапии. Общая выживаемость считалась с момента начала терапии и до потери контакта с пациентом после выписки из отделения или отсутствия информации о нем в поликлинике. Показатели общей выживаемости были рассчитаны по методу Каплана – Мейера и отображались в форме кривых выживаемости. Достоверность определялась по t-критерию Стьюдента.

Всем пациентам после установления диагноза ОМЛ проводили 2 индукционных курса по схеме «7+3», включавших двухчасовую инфузию цитарабина (препарат Цитозар) 200 мг/сут ежедневно в течение 7 дней, а также антрациклины: даунорубин в суточной дозе 45 мг/м² (69,6%), доксорубин 30 мг/м² (22,8%) или идарубин 12 мг/м² (7,6%) в течение 3 дней. После 2 индукционных курсов пациенту проводили стерильную пункцию. В случае если по ее результатам диагностировали ремиссию, на этапе консолидации лечение продолжали по той же программе в количестве 2 курсов. Далее проводили поддерживающее лечение в течение 2 лет, используя программу «7+3» с интервалом в 6 недель. При достижении предельной кумулятивной дозы антрациклинов (400 мг/м² для даунорубина, 500–550 мг/м² для доксорубина, 150–290 мг для идарубина) поддерживающее лечение проводили пролонгированной 2-часовой инфузией цитарабина 200 мг/сут в течение 7 дней с интервалом в 6 недель. Для лечения первичной резистентности или рецидивных форм ОМЛ применяли программу «7+3» с добавлением этопозида 100 мг/м² в течение 5 дней.

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов у 72 (68,5%) были диагностированы

Общая характеристика пациентов с острым миелобластным лейкозом, включенных в исследование

Показатель	Пациенты (n = 105)
Морфологические варианты ОМЛ (классификация FAB), n (%)	
острый миелобластный лейкоз M0–M2	72 (68,5)
острый миелонобластный лейкоз M4	33 (31,5)
Пол, n (%)	
мужской	45 (42,8)
женский	60 (57,2)
Возраст, годы	18–72
Медиана возраста, годы	49
Диагноз установлен на основании:	
цитоморфологического и цитохимического исследований аспирата костного мозга, %	93,3
данных иммунофенотипического исследования аспирата костного мозга, %	6,7

M0–M2 варианты ОМЛ, у 33 (31,5%) – M4–M5. Отмечалось практически равное распределение по полу (57,2% женщин, 42,8% мужчин). Медиана возраста – 49 лет с колебаниями от 18 до 72 лет. Основой для диагностики служили аспираты костного мозга с цитоморфологической характеристикой (100%) с обязательным цитохимическим подтверждением (93,3%). Иммунофенотипическое исследование аспирата костного мозга проведено (при невозможности цитохимического подтверждения) у 6,7% пациентов (таблица).

Общее количество ремиссий составило 58%. Медиана общей выживаемости – 11 месяцев, 2-летняя выживаемость в общей группе пациентов – 27%.

Одним из факторов вероятного прогноза эффективности индукционной терапии и сроков

общей выживаемости рассматривался уровень ЛДГ в дебюте заболевания. Для этого пациенты были разделены на 2 группы: с нормальным (≤ 295 Ед/л) – 1-я группа и с повышенным уровнем ЛДГ (> 295 Ед/л) – 2-я группа. В 1-й группе среднее значение ЛДГ было $204 \pm 28,5$ Ед/л, во 2-й группе – 1026 ± 366 Ед/л. В 1-й группе процент полученных после индукционного лечения ремиссий достиг 70,5%, во 2-й – 50,9%. Исходно высокий уровень ЛДГ коррелировал с меньшим количеством ремиссий ($p < 0,05$), однако на общую выживаемость концентрация ЛДГ не оказывала значимого влияния (средняя общая выживаемость в 1-й группе была $16,8 \pm 3,54$ месяца, во 2-й группе $14,7 \pm 3,32$ месяца) ($p > 0,05$).

Для анализа результатов терапии пациентов с ОМЛ в зависимости от возраста они были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошел 21 пациент от 18 до 30 лет, во 2-ю – 60 больных от 31 до 60 лет и в 3-ю – 24 человека старше 60 лет. При сравнении результатов лечения оказалось, что в 1-й группе ремиссии удалось достигнуть у 81% пациентов, тогда как во 2-й группе – у 61,6% ($p < 0,05$). Меньший процент ремиссий (29,1%) отмечен при анализе данных 3-й группы (старше 60 лет), что статистически значимо отличалось от результатов 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$). Медиана общей выживаемости и в 1-й, и во 2-й группе составила 11 месяцев, а в 3-й – 7 месяцев. Медиана общей выживаемости пациентов, не достигших ремиссии, во всех группах практически не различалась – 6 месяцев в 1-й группе, 5 месяцев во 2-й и 5,5 месяца – в 3-й.

На основании данных истории болезни 91 пациента с ОМЛ проведен анализ результатов лечения в зависимости от длительности промежутка от установления диагноза до начала цитостатической терапии (рис. 1). У пациентов, лечение которых началось не позже 10 дней

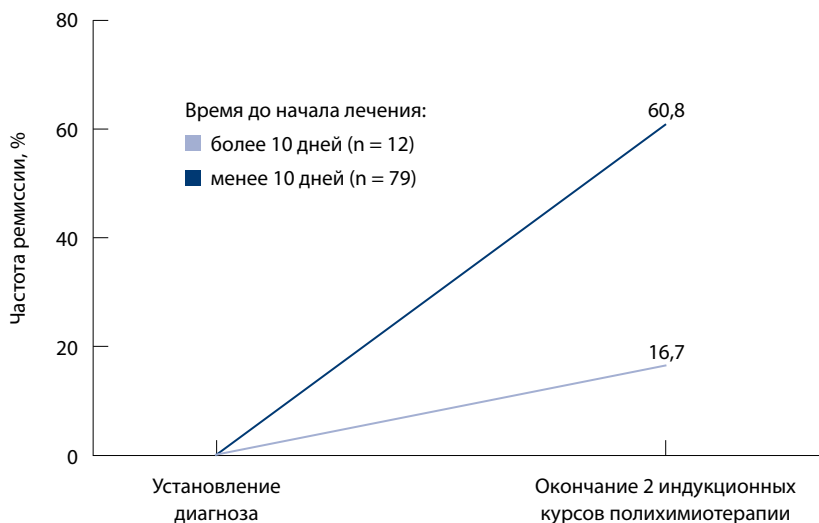


Рис. 1. Количество ремиссий у 91 пациента с острым миелобластным лейкозом в зависимости от времени до начала лечения; $p < 0,05$

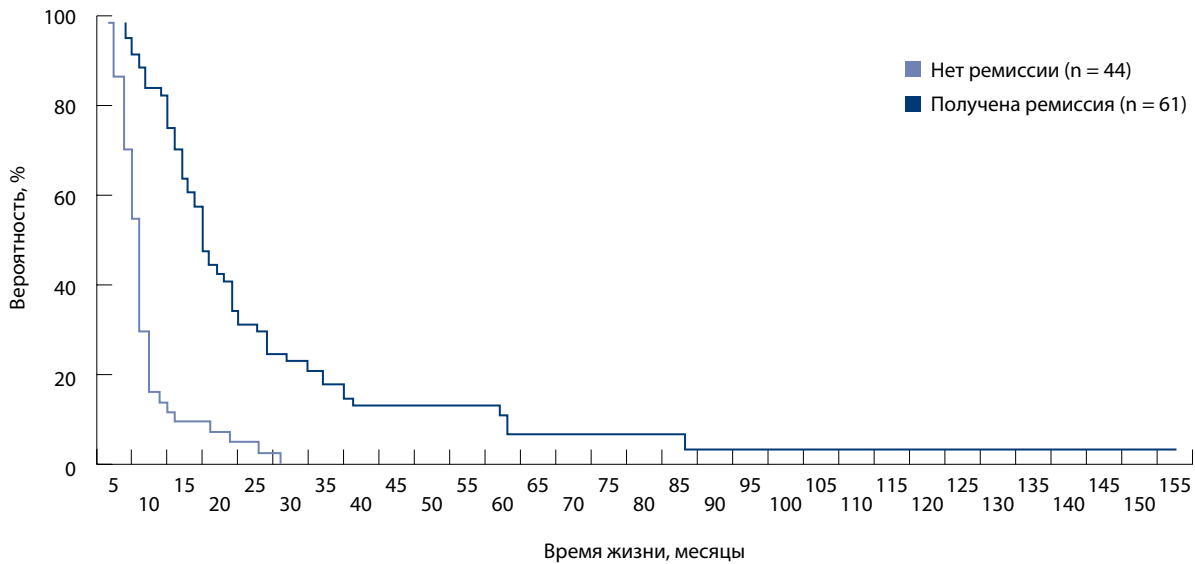


Рис. 2. Общая выживаемость 105 пациентов с острым миелобластным лейкозом в зависимости от ответа на индукционную химиотерапию; $p < 0,05$

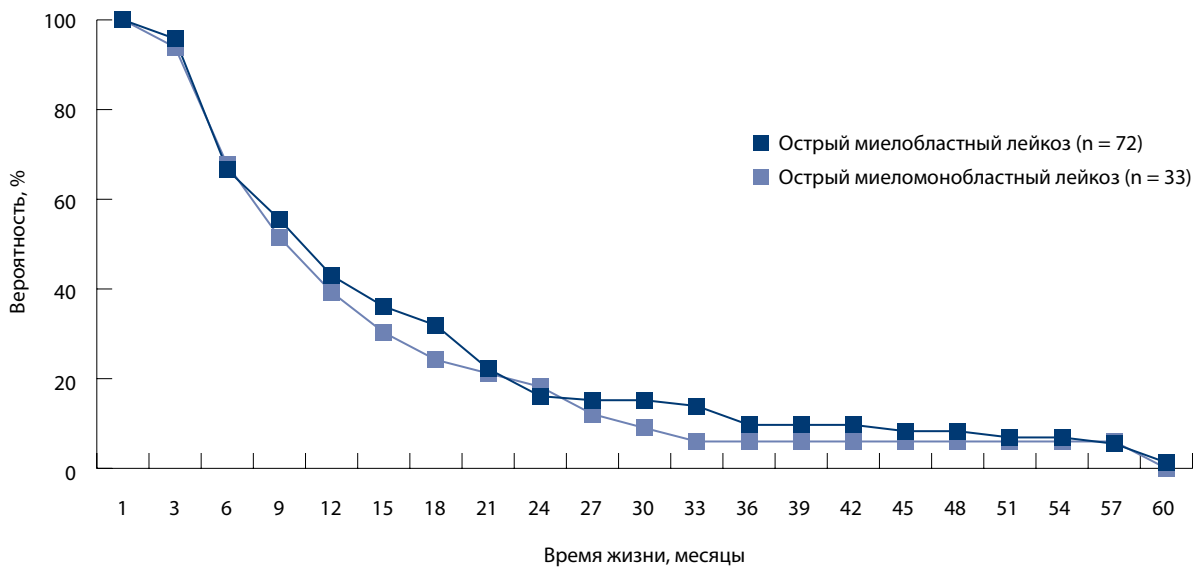


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от типа острого миелобластного лейкоза; $p > 0,05$

с момента установления диагноза, ремиссия была достигнута в 60,8% случаев. В группе пациентов, у которых лечение было начато позднее 10 дней, процент ремиссий после индукционного лечения составил 16,7% ($p < 0,05$).

Представляли интерес также показатели общей выживаемости пациентов с ОМЛ в зависимости от ответа на индукционное лечение (рис. 2). Сравнивая медиану общей выживаемости пациентов, у которых была получена ремиссия после

индукционного лечения, и группу пациентов с аналогичным показателем, но не достигших ремиссии, установлено, что общая выживаемость была 15 и 6 месяцев соответственно ($p < 0,05$).

Сравнение 2 групп пациентов с разными вариантами ОМЛ по классификации FAB – M0–M2 и M4–M5 – не выявило значимых различий в результатах лечения (рис. 3). Медиана общей выживаемости в группе пациентов с ОМЛ M0–M2 составила 11 месяцев, M4–M5 – 10 месяцев.

Обсуждение и заключение

В настоящем ретроспективном исследовании были изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с ОМЛ по стандартной химиотерапевтической программе «7+3» (цитарабин+антрациклин) в реальной клинической практике. Актуальность работы определялась тем, что в литературе недостаточно полно освещена результативность этой программы в группах пациентов, сформированных по неселективному принципу. В наше исследование включены пациенты с ОМЛ нескольких возрастных групп, различающиеся по тяжести состояния, наличию коморбидности и осложненности течения заболевания.

Среди вероятных факторов прогноза эффективности индукционной терапии мы рассмотрели возраст пациентов на момент дебюта заболевания, исходный уровень сывороточной ЛДГ, длительность промежутка от установления диагноза до начала цитостатической терапии. Молодой возраст, ранние сроки начала лечения, а также исходно нормальный уровень ЛДГ благоприятно влияли на эффективность индукционной терапии и вероятность наступления клинико-гематологической ремиссии. Наоборот, начало заболевания в более зрелом возрасте, отсроченные сроки начала терапии, повышенный уровень ЛДГ отрицательно сказывались на прогнозировании эффективности лечения. Исходный уровень ЛДГ и вариант ОМЛ по классификации FAB значимо не влияли на общую выживаемость.

В работе С.В. Семочкина и соавт. 2-летняя общая выживаемость больных с ОМЛ, находившихся на стандартной программе «7+3», составила $39,2 \pm 5,0\%$, число полученных полных ремиссий – 58,8%, а в группе сравнения, где применялась высокодозная консолидация, аналогичные показатели равнялись $28,5 \pm 4,8\%$ и 55,8% соответственно [4]. Е.Н. Паровичникова и соавт. получили следующие результаты: в группе пациентов с ОМЛ, леченных по схеме «7+3» с этопозидом, 3-летняя общая выживаемость была 27%, при этом в программе «7+3» с высокодозной поддерживающей терапией этот показатель увеличился до 38% [3].

Согласно данным R.B. Walter и соавт., выживаемость пациентов с ОМЛ на стандартных режимах «7+3» коррелирует с цитогенетическими рисками, которые связаны с экспрессией генов Flt3, NPM1, CEPRA и возрастом пациентов. Так, в ретроспективном исследовании, где были проанализированы результаты лечения более 2000 пациентов с ОМЛ на стандартных режимах химиотерапии, 5-летняя общая выживаемость была только 7% [7].

Таким образом, полученные нами результаты – частота ремиссии 58%, общая выживаемость в целом по группе 11 месяцев, у отживших на лечение пациентов 15 месяцев, а 2-летняя общая выживаемость 27% – оказались сопоставимыми с опубликованными данными исследований с участием селективных групп пациентов. ☺

Литература

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
2. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009;20(3 Прил. 1):52–90.
3. Паровичникова ЕН, Клясова ГА, Соколов АН, Куликов СМ, Савченко ВГ. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. В: Савченко ВГ, ред. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика; 2012. с.155–206.
4. Семочкин СВ, Толстых ТН, Лунин ВВ, Хуажева НК, Костин АИ, Черныш СА, Почтарь МЕ, Иванова ВЛ. Обоснование поддерживающей терапии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами моложе 65 лет по данным ретроспективного анализа в протоколах ОМЛ-2000 и ОМЛ-2007. *Клиническая онкогематология*. 2014;7(4):564–72.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059–74. doi: 10.1056/NEJMoa1301689.
6. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453–74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
7. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, Ravandi F, Faderl SH, Tallman MS, Appelbaum FR, Estey EH. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M.D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1766–71. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1066.



References

- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- Davydov MI, Aksel' EM. Zabolevaemost' zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami naseleeniya Rossii i stran SNG v 2007 g. [Incidence of malignant neoplasms in Russia and GUS countries in 2007]. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2009;20(3 Suppl 1):52–90 (in Russian).
- Parovichnikova EN, Klyasova GA, Sokolov AN, Kulikov SM, Savchenko VG. Klinicheskiy protokol OML-01.10 po lecheniyu ostryykh mieloidnykh leykozov vzroslykh [The clinical protocol AML-01.10 for the treatment of acute myeloid leukemia in adults]. In: Savchenko VG, editor. *Programmnoe lechenie zabolevaniy sistemy krovi* [The programmed treatment of blood disorders]. Moscow: Praktika; 2012. p. 155–206 (in Russian).
- Semochkin SV, Tolstykh TN, Lunin VV, Khuazheva NK, Kostin AI, Chernysh SA, Pochtar' ME, Ivanova VL. Obosnovanie podderzhivayushchey terapii u patsientov s ostrymi mieloidnymi leykozami molozhe 65 let po dannym retrospektivnogo analiza v protokolakh OML-2000 i OML-2007 [Rationale for maintenance treatment of patients with acute myeloid leukemia below 65 years of age according to data of a retrospective analysis of protocols AML-2000 and AML-2007]. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014;7(4):564–72 (in Russian).
- Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059–74. doi: 10.1056/NEJMoa1301689.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453–74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
- Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, Ravandi F, Faderl SH, Tallman MS, Appelbaum FR, Estey EH. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1766–71. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1066.

The results of treatment of acute myeloid leukemia in everyday clinical practice

Belousov K.A. • Golenkov A.K. • Kataeva E.V.

Aim: To assess efficacy of the “7+3” regimen in non-selective groups of patients with acute myeloid leukemia (AML).

Materials and methods: We retrospectively assessed medical documentations (in- and out-patient case histories) of 105 AML patients who were on treatment in MONIKI from January 2002 to December 2011, with evaluation of clinical and hematological characteristics of patients, remission rates depending on age, serum lactate dehydrogenase (LDH) levels and time from diagnosis to the start of treatment, as well as overall survival.

Results: In total, the standard regimen “7+3” was effective in 58% of AML patients. Remission was achieved in 70.5% of 17 patients with normal LDH levels and in 50.9% of 53 patients with high LDH levels ($p < 0.05$). In the patients aged from 18 to 30 years, the remission rate was 81%, in those from 31 to 60 years, in 61%. In the elderly patients (from 60 years and older), remission was achieved in 29% of cases ($p < 0.05$ compared to each of two other age groups). Remission was associated with the time from diagnosis to the start of treatment,

being 16.7% in those where this time period exceeded 10 days and 60.8% in those where this time was less than 10 days ($p < 0.05$).

The median overall survival was 11 months in the total group, 15 months in the patients who achieved remission after 2 treatment cycles and 6 months in those who did not respond to treatment. Comparison of the 2 groups with different AML types did not reveal any difference in the treatment results: overall survival in M0–M2 was 11 months and in M4–M5 10 months.

Conclusion: Treatment of AML patients with “7+3” regimen provides a good anti-tumor effect. Achievement of remission depends on patient age, time to the start of treatment and LDH levels. The results obtained in non-selective group of patients are comparable to those published on selected group of patients.

Key words: acute myeloid leukemia, treatment effectiveness, non-selective group of patients.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-66-71

Belousov Kirill Aleksandrovich – Junior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 81.

E-mail: k_bel88@mail.ru

Golenkov Anatoliy Konstantinovich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

Kataeva Elena Vasil'evna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation