

*Н.Н. Третьак
Н.В. Горяинова
О.В. Басова
Е.А. Киселева
С.Е. Калинина
Т.П. Перехрестенко*

*Институт гематологии и
трансфузиологии АМН Украины*

*Национальный
медицинский университет
им. А.А. Богомольца
МЗ Украины, Киев, Украина*

Ключевые слова: острая миелобластная лейкемия, резистентность, флударабин, лечение.

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУДАРАБИН-СОДЕРЖАЩИХ ПРОТОКОЛОВ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ОСТРОЙ МИЕЛОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

Резюме. В статье представлено обоснование включения флударабина в терапию при острой миелобластной лейкемии (ОМЛ), а также собственные результаты лечения 14 больных с резистентными формами ОМЛ по флударабинсодержащим протоколам FA и FLAG. Показано, что применение указанных схем лечения является высокоэффективным и позволяет добиться ремиссии у большинства пациентов.

ВВЕДЕНИЕ

Начиная лечение острой миелобластной лейкемии (ОМЛ), следует учитывать, что для достижения ремиссии и возобновления нормального гемопоэза необходима глубокая супрессия злокачественных клеток. В связи с этим в программы терапии ОМЛ целенаправленно включают такие цитостатики и в таких дозировках, которые угнетают кроветворение до состояния критической нейтропении.

Для проведения наиболее адекватного лечения необходимо определить прогностические факторы течения заболевания. Целью идентификации прогностических факторов является создание прогностической системы предсказания исхода, позволяющей врачу планировать терапевтическое вмешательство на протяжении всего периода болезни для каждого отдельного больного и избегать неоправданного усиления токсического воздействия на органы и системы. Интенсивная терапия целесообразна у больных с неблагоприятными прогностическими факторами; менее интенсивная — с более благоприятными. С учетом прогностических факторов могут быть выделены группы пациентов, для которых стандартная терапия неэффективна и более действенными являются индивидуальные подходы. К наиболее широко применяемым факторам прогноза в гематологии относятся возраст, пол, исходный соматический статус больного, клинико-лабораторные показатели, такие как количество лейкоцитов в дебюте заболевания, уровень ЛДГ в сыворотке крови, цитоморфологический вариант заболевания, иммунофенотипические, цитогенетические характеристики варианта лейкоза. В нашей клинике для определения группы риска определяют сывороточный фермент тимидинкиназу, являющийся независимым прогностическим критерием и чувствительным индикатором течения заболевания.

Если по каким-либо причинам группа риска не определена, то индукцию ремиссии проводят по стандартной базовой схеме «7 + 3»: цитарабин (Цитозар) 100 мг/м²/сут 1–7-й день внутривенно (в/в) длительной инфузией или дважды в сутки 1-часовой инфузией, или дважды в сутки через 12 ч подкожно; один из антрациклиновых антибиотиков в 1–3-й день в/в 15–30-минутной инфузией: идарубицин (Заведос) 12 мг/м²/сут или даунорубицин (Рубомицин) 45 мг/м²/сут, или доксорубицин (Адриабластин) 40 мг/м²/сут. Антрациклины можно заменить на митоксантрон в дозе 10–12 мг/м²/сут в/в инфузией в течение 15–30 мин. Всего проводят 1–2 курса «7 + 3» до достижения ремиссии.

При определении неблагоприятного прогноза ОМЛ рекомендуется изначально интенсифицировать индукцию ремиссии.

В настоящее время существует большой арсенал схем химиотерапии (ХТ), применяемых при рецидивах и резистентных формах ОМЛ, а также для более интенсивной индукции ремиссии, однако из множества апробированных наиболее эффективными и наименее токсичными оказались программы с флударабином FLAG и FA, схемы проведения которых представлены ниже.

Известно, что на сегодняшний день флударабин занимает твердую и обоснованную позицию в качестве средства терапии первой линии при хроническом лимфолейкозе [1, 9, 18–20]. При неходжкинских лимфомах низкой степени злокачественности эффективность флударабина также доказана результатами большого количества исследований [11, 14, 17]. Кроме того, иммуносупрессивные свойства флударабина могут быть использованы и в других терапевтических целях.

Установлено, что флударабин способен усиливать процессы внутриклеточного фосфорилирования Ara-C, в связи с чем предложено включать флу-

дарабин в схемы лечения при резистентности бластных клеток к цитарабину. Встраивание молекул флударабина в ДНК приводит к эффективному нарушению ее синтеза вследствие блокирования активности рибонуклеазы, ДНК-примазы, ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы. Возможным механизмом действия на покоящиеся клетки является (доказанный среди аналогов пуринов только для флударабина) феномен встраивания в рибонуклеиновые кислоты (РНК) с нарушением РНК-синтеза [4, 8].

Одним из эффективных и важных препаратов для лечения многих злокачественных заболеваний системы крови (ОМЛ, остро лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), миелодиспластического синдрома (МДС) и хронического миелолейкоза (ХМЛ)) является цитарабин (Ага-С). Внедрение в практику химиотерапевтических режимов, содержащих высокодозированный Ага-С, привело к существенному улучшению результатов лечения, особенно у пациентов с ОМЛ [10].

Для реализации эффекта Ага-С должен быть внутри клетки фосфорилирован до трифосфата (Ага-СТР). За этот этап метаболизма Ага-С отвечает фермент дезокситидинкиназа. Снижение активности фермента ведет к уменьшению фосфорилирования Ага-С и потере цитостатической активности, что является одним из важнейших механизмов формирования резистентности лейкоэмических клеток в отношении цитарабина. Важно учитывать и тот факт, что естественная активность дезокситидинкиназы, которая в норме участвует в метаболизме физиологических нуклеотидов, лимитирована, что принципиально ограничивает возможности эскалации доз Ага-С в терапевтических целях [14].

Вещества, способные повышать активность дезокситидинкиназы, могут увеличивать эффективность лечения цитарабином. К таким веществам относится флударабин. Ингибирующее действие флударабина на фермент рибонуклеотидредуктазы приводит к снижению внутриклеточной концентрации физиологических нуклеотидов, что способствует переориентации активности фермента дезокситидинкиназы и усилению фосфорилирования не только флударабина (self-potential), но и Ага-С с повышением их внутриклеточной активности [16].

Результаты исследования *in vitro* показали, что, помимо названного выше опосредованного пути, флударабин способен напрямую повышать уровень фосфорилирования цитарабина. При инкубировании лейкоэмических клеток линии K562 с флударабином и цитарабином образование Ага-СТР в 3 раза выше, чем при инкубировании только с цитарабином. V.V. Gandi и соавторы смогли продемонстрировать этот синергический эффект на клетках, взятых у больных с ХМЛ, выявив двукратное повышение уровня внутриклеточного фосфорилирования цитарабина [8, 9]. В опухолевых клетках уровень дезокситидинкиназы обычно находится ниже измеряемого порога. Исходя из этого W. Plunkett и соавто-

ры предположили, что прямое влияние флударабина на активность фермента дезокситидинкиназы представляет собой главный механизм синергизма [15, 16]. Считается, что введение флударабина на 4 ч раньше оптимально для усиления действия цитарабина. Дополнительное назначение Г-КСФ также может способствовать усилению противоопухолевого действия. Реальной основой для этого предположения считается способность Г-КСФ переводить лейкоэмические клетки из фазы покоя в фазу синтеза [2, 18, 19].

В терапии при ОМЛ цитарабин наиболее часто комбинируют с антрациклинами или антрахинонами. Цитотоксическое действие этих веществ реализуется через повреждение ДНК. В этой ситуации флударабин также выступает потенциальным синергистом благодаря способности блокировать механизмы репарации ДНК [18–20].

В терапии при ОМЛ представляется целесообразным комбинированное лечение с использованием цитарабина, флударабина и, возможно, антрациклинов или митоксантрона. К настоящему времени разработана и апробирована у пациентов не только с ОМЛ, но и МДС, ОЛЛ и бластным кризом ХМЛ серия химиотерапевтических протоколов, основанных на синергизме действия этих лекарственных средств [3, 5–7, 12, 13].

Важно, что флударабин является цитостатиком, почти не оказывающим негативного влияния на качество жизни больных. Такие осложнения, как тошнота, рвота и выпадение волос, которые особенно тяжело субъективно переносятся пациентами, редко отмечают при лечении этим препаратом.

Эффективность сочетания высоких доз цитарабина и флударабина при достижении полной клинико-гематологической ремиссии у резистентных к ХТ больных, по данным разных авторов, колеблется от 50 до 80% [3, 6, 12].

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая все вышеизложенное, в отделении заболеваний системы крови ИГТ АМНУ за период с декабря 2003 по ноябрь 2006 г. индукцию ремиссии по протоколам FA и FLAG провели 14 пациентам (6 мужчин, 8 женщин): 1 больной с впервые выявленным (манифестным) ОМЛ (M4), 7 больных с первично-резистентной формой ОМЛ и 6 — с ранними рецидивами (таблица).

Таблица

Клиническая характеристика больных ОМЛ до начала лечения	
Характеристика	Количество пациентов, n
Мужчины	6
Женщины	8
Лимфоаденопатия	2
Гепатоспленомегалия	3
Лейкопения менее $3,0 \times 10^9/\text{л}$	4
Лейкоцитоз свыше $30,0 \times 10^9/\text{л}$	6
Геморрагический синдром	8
Анемия	12

Резистентную форму ОМЛ констатировали при отсутствии ремиссии после проведения двух курсов

адекватной ХТ. Если после 1-го курса индукции ремиссия достигнута, а после окончания консолидации вновь увеличивается количество бластных клеток в костном мозге, то такой случай также расценивали как резистентный.

Рецидив ОМЛ констатировали при наличии в костно-мозговом пунктате более 5% бластных клеток при нормальной или повышенной клеточности костного мозга. В сомнительных ситуациях, когда в миелограмме определяли от 5 до 10% бластных клеток, особенно в период возобновления гемопоеза, стерильную пункцию повторяли через 7–10 дней. Ранним считали рецидив при его развитии в течение 12 мес от момента достижения ремиссии. Многие авторы расценивают ранние рецидивы ОМЛ как первично-резистентные формы заболевания.

Согласно ФАБ-классификации были установлены следующие варианты ОМЛ: М2 — 3–4 случая, М4 — 6 случаев, М5 — 4 случая. Все пациенты, кроме впервые заболевших, ранее лечились по стандартным схемам ХТ «7 + 3». 2 больных с первично-резистентной формой ОМЛ на протяжении 10–11 мес до этого получали лечение различными схемами ХТ, предусмотренными для резистентных ОМЛ (RACOP, COAP, COMP, «7 + 3 + 7», TAD/НАМ, VAC и др.) без позитивного результата.

Протоколы FA и FLAG различаются тем, что в последнем с 0–1-го дня ХТ вводили Г-КСФ: **Протокол FA** (проводится 1 или 2 курса через 3 нед); флударабин 30 мг/м²/сут в/в 30-минутной инфузией 1–5-й день; цитарабин 2–3 г/м²/сут в/в 4-часовой инфузией 1–5-й день (через 4 ч после флударабина). **Протокол FLAG** (проводится 1 или 2 курса через 3 нед): флударабин 30 мг/м²/сут в/в 30-минутной инфузией 1–5-й день; цитарабин 2–3 г/м²/сут в/в 4-часовой инфузией 1–5-й день (через 4 ч после флударабина); Г-КСФ начинают вводить за день до начала ХТ в дозе 5 мкг/кг подкожно ежедневно до восстановления гемопоеза и нормализации нейтрофилов в периферической крови.

Дальнейшая терапия в обоих протоколах абсолютно идентична. Поскольку наиболее интенсивные схемы ХТ переносятся значительно лучше и наименее опасны, если проводятся в период ремиссии, то в настоящее время их чаще всего рекомендуется использовать в программах **консолидации ремиссии**: 1-й курс (через 4–6 нед): идарубицин 12 мг/м²/сут в/в 30-минутной инфузией 1–2-й день; флударабин 25 мг/м²/сут в/в 30-минутной инфузией 1–5-й день; цитарабин 2000 мг/м²/сут в/в 4-часовой инфузией 1–2-й день (через 4 ч после флударабина). 2-й курс (через 4–6 нед): антрациклин 45 мг/м²/сут в/в 60-минутной инфузией 1–5-й день; флударабин 25 мг/м²/сут в/в 30-минутной инфузией 1–5-й день; цитарабин 2000 мг/м²/сут в/в 4-часовой инфузией 1–2-й день (через 4 ч после флударабина).

Поддерживающая терапия при применении программ FLAG и FA: (всего 8–12 курсов каждые 1,5–2 мес): флударабин 25 мг/м²/сут в/в 2-часовой ин-

фузией 1–3-й день; цитарабин 100 мг/м²/сут 1–5-й день.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Курсы FA в первых наблюдениях назначали в связи с недостаточным финансированием (у пациентов не было возможности приобрести Г-КСФ в необходимом количестве). Результаты дальнейших наблюдений показали, что существенной разницы в течении заболевания на фоне применения этих протоколов нет, сроки наступления нейтропении, как правило, совпадают, а для сокращения ее длительности достаточно назначения Г-КСФ в этот период. Таким образом ХТ по схеме FLAG полностью выдержана у 5 больных, 5 пациентов получили лечение в полном соответствии с FA-режимом, 4 — также по протоколу FA, но с редуцированной дозой цитарабина — 1 г в сутки.

После завершения курсов ХТ по схемам FA и FLAG у 10 из 14 больных (80%) достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (у 9 из 10 — после завершения 1-го курса).

Летальный исход констатирован у 4 из 14 больных. 3 из пациентов с первично-резистентным течением ОМЛ (М2, М4 и М5 морфологические варианты) не ответили на проведенную ХТ и умерли вследствие дальнейшего прогрессирования заболевания. 1 больной, также с первично-резистентной формой ОМЛ (М4), получивший ранее 9 различных курсов индукционной ХТ, в том числе 3 высокодозовых, умерла до контрольного исследования костного мозга в связи с развитием тяжелейшего токсического гепатита.

Во время проведения курсов ХТ больные отмечали удовлетворительное самочувствие, незначительные явления диспепсии, в некоторых случаях (40%) лучшую переносимость по сравнению с курсами «7 + 3».

После завершения курсов гематологическая токсичность у 9 пациентов умеренная, у 5 — выраженная (длительность нейтропении превышала 3 нед (5 нед максимально)). Период постцитостатической аплазии протекал с тяжелыми инфекционно-воспалительными осложнениями у 5 больных. Геморрагические осложнения, представлявшие угрозу жизни больных, отмечали у 3 пациенток и проявились профузными маточными кровотечениями, которые удалось купировать трансфузиями тромбоконцентрата и назначением высоких доз прогестагенов.

На сегодняшний день в состоянии ремиссии находятся 9 пациентов, которым была проведена индукция, консолидация и поддерживающая терапия по протоколам FA и FLAG. У одного больного развился рецидив ОМЛ через 14 мес от момента достижения ремиссии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, протоколы ХТ FA и FLAG в лечении больных с ОМЛ являются высокоэффективными, хорошо переносимыми пациентами и мало-

токсичными. Применение указанных схем лечения позволяет добиться ремиссии у большинства пациентов. Наши наблюдения в этом направлении продолжаются, а возможность включения флударабина в другие программы поликомпонентной терапии вселяет оптимизм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adkins JC, Peters DH, Markham A. Fludarabine. An update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies. *Drugs* 1997; **53**: 1005–37.
2. Avramis VI, Wiersma S, Krailo MD, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics studies of fludarabine and cytosine arabinoside administered as loading boluses followed by continuous infusion. *The Children Cancer Group Clin Cancer Res* 1998; **4** (1): 45–52.
3. Clavio M, Gatto S, Beltrami G, *et al.* First line therapy with fludarabine combinations in 42 patients with either myelodysplastic syndrome or therapy related acute myeloid leukemia. *Leukemia Lymphoma* 2001; **40**: 305–13.
4. Cortes JE, O'Brien SM. Defining the optimal dose schedule of purine analogs and assessment of response. In: BD Cheson, *et al.*, eds. *Nucleoside analogs in cancer therapy*. New York: Marcel Dekker Inc 1997: 175–200.
5. Dinndorf PA, Avramis VI, Wiersma S, *et al.* Phase I/II study of idarubicin given with continuous infusion fludarabine followed by continuous infusion cytarabine in children with acute leukemia: A report of Children Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 278–85.
6. Ferrara F, Mele G, Califano C, *et al.* Fludarabine and cytarabine as continuous sequential infusion for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2002; **100**: 344A, abs 1335.
7. Fleischhack G, Graf N, Hasan C, *et al.* IDA-FLAG — an effective therapy regimen in treatment of recurrent acute myelocytic leukemia in children and adolescents. Initial results of pilot study. *Klin Peditr* 1996; **208**: 249–55.
8. Gandhi V, Plunkett W. Cellular and clinical pharmacology of fludarabine. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; **41**: 93–103.
9. Gandhi V, Robertson LE, Keating MJ, Plunkett W. Combination of fludarabine and arabinosylcytosine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: clinical efficacy and modulation of arabinosylcytosine pharmacology. *Cancer Chem Pharmacol* 1994; **34**: 30–6.
10. Grant S. Ara-C: cellular and molecular pharmacology. *Adv Cancer Res* 1998; **72**: 197–33.
11. Hochster HS, Kim K, Green MD. Activity of fludarabine in previously treated non-Hodgkin's lymphoma: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 28–32.
12. Jackson G, Taylor P, Smith GM, *et al.* A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukemia and de novo refractory anemia with excess blasts in transformation. *Br J Haematol* 2001; **112**: 127–37.
13. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, *et al.* FLAG-IDA in the treatment of refractory/ relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol* 2003; **82**: 231–5.
14. Pigaditou A, Rohatiner AZ, Whelan JS, *et al.* Fludarabine in low-grade lymphoma. *Semin Oncol* 1993; **20** (suppl 7): 24–7.
15. Plunkett W, Gandhi V, Huang P, *et al.* Fludarabine: Pharmacokinetics, mechanisms of action, and rationales for combination therapies. *Semin Oncol* 1993; **20** (suppl 7): 2–12.
16. Plunkett W, Huang P, Gandhi V. Metabolism and action of fludarabine phosphate. *Semin Oncol* 1990; **17** (suppl 8): 3–17.
17. Redman JR, Cabanillas F, Velasquez WS, *et al.* Phase II trial of fludarabine phosphate in lymphoma: An effective new agent in low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 790–4.
18. Robertson LE, Chubb S, Meyn RE, *et al.* Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia by 2-chloro-2'-deoxyadenosine and 9-D-arabinosyl-2-fluoroadenine. *Blood* 1993; **81**: 143–50.
19. Robertson LE, O'Brien S, Kantarjian H, *et al.* Fludarabine plus doxorubicin in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1995; **9**: 943–5.
20. Rummel MJ, Kafer G, Pfreundschuh M, *et al.* Fludarabine and epirubicin in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A German multicenter phase II study. *Ann Oncol* 1999; **10**: 183–8.

FLUDARABIN CONSISTING PROTOCOLS IN CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH RESISTANT FORMS OF ACUTE MIELOID LEUKEMIA

N.N. Tretyak, N.V. Goryainova, O.V. Basova, O.A. Kiselova, S.E. Kalinina, T.P. Perechrestenko

Summary. *In article the substantiation of inclusion Fludarabin in therapy acute myeloid leukemia and also own results of treatment of 14 patients with resistant forms of acute myeloid leukemia (AML) on Fludarabin-consistent protocols FA and FLAG. It is show that application of the specified circuits of treatment is highly effective and allows to achieve remission from the majority of patients.*

Key Words: acute myeloid leukemia, resistantion, fludarabin, therapy.