

## КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

## MYELOID MALIGNANCIES

### Острые миелоидные лейкозы: собственный опыт применения цитарабина в малых дозах и кладрибина при рецидивах и резистентном течении

**С.В. Грицаев, И.И. Кострома, А.А. Кузьяева, И.М. Запreeва,  
Е.В. Литвинская, Л.В. Стельмашенко, С.А. Тиранова,  
И.С. Мартынкевич, Н.А. Потихонова, К.М. Абдулкадыров**

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

### Low Dose Cytarabine and Cladribine for Treatment of Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia: Clinical Experience

**SV Gritsaev, II Kostroma, AA Kuzyaeva, IM Zapreeva,  
EV Litvinskaya, LV Stel'mashenko, SA Tiranova,  
IS Martynkevich, NA Potikhonova, KM Abdulkadyrov**

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценка эффективности схемы, включающей малые дозы цитарабина (Ара-Ц) в комбинации с кладрибином у больных с рецидивами или резистентным течением острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Выделение клинико-лабораторных показателей, связанных с вероятностью достижения лечебного эффекта.

**Методы.** Проанализированы результаты лечения 10 больных в возрасте 26–58 лет (медиана 48 лет). У 7 больных диагностирован ОМЛ *de novo*, у 2 — лейкозная трансформация предшествующего миелоидного заболевания и у 1 — рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ-2). Первично-резистентный вариант течения лейкоза констатирован у 4 больных, рецидив ОМЛ имел место у 3. При РАИБ-2 ответа на индукционный курс «7+3» не получено. Больные ОМЛ из предшествующего миелоидного заболевания до включения в исследование получали многочисленные курсы химиотерапии без эффекта. Исследуемый курс предполагал введение Ара-Ц по 10–15 мг/м<sup>2</sup> подкожно 2 раза в сутки в 1–14-й день и кладрибина по 5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в сутки в 1–5-й день. Повторный курс выполнялся при снижении содержания бластных клеток в пунктате костного мозга не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем. Обследование и сопроводительная терапия проводились согласно протоколам, утвержденным в клинике.

**Результаты.** Проведено 1–2 курса согласно условиям протокола. Ответ достигнут у 5 больных: полная ремиссия (ПР) — у 2 и частичная (ЧР) — у 3. Наиболее частым осложнением была гематологическая токсичность. Трансфузии компонентов крови получали все больные. Летальных исходов в течение 8 нед. не наблюдалось. Длительность ответа варьировала от 2 до 3 мес. За это время 2 больным с ПР выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, однако у одного из них начало

#### ABSTRACT

**Aim.** The aim of this paper is to evaluate the effectiveness of low dose cytarabine (Ara-C) combined with cladribine for the treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) and to determine clinical and lab factors associated with response to the therapy.

**Methods.** Data of 10 patients aged 26–58 years (median 48 years) were analyzed. The diagnoses were *de novo* AML (7 patients), secondary AML (sAML) (2 patients) and refractory anemia with excess of blasts (RAEB-2) (1 patient). Four patients had primary refractory AML. Relapse was diagnosed in 3 patients. The induction scheme 7+3 was ineffective in patient with RAEB-2. There was no response to any kind of therapy in sAML patients. The treatment scheme under trial consisted of Ara-C 10–15 mg/m<sup>2</sup> subcutaneously twice a day for 1–14 days and cladribine 5 mg/m<sup>2</sup> intravenously once a day for 1–5 days. The course was repeated in case of at least two-fold decrease in bone marrow blasts level in a punctate versus baseline. Medical examination and maintenance therapy were performed in accordance with protocols approved by the clinic.

**Results.** According to the protocol, the patients received 1–2 courses. Response was achieved in 5 patients: 2 patients achieved complete response (CR) and 3 achieved partial response (PR). The most common complication was hematologic toxicity. All patients received transfusions of blood components. No lethal outcomes were observed within 8 weeks. The duration of the response was 2 to 3 months. During this period of time, allogeneic stem cell transplantation was performed in 2 patients with CR; however, in one patient, the conditioning regimen began at the same time with the increase in blast cell count in the bone marrow. The search for unrelated donors of hematopoietic stem cells for 2 patients with CR was begun. The distinct features of all

режима кондиционирования совпало с повышением числа бластных клеток в костном мозге. Поиск неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток начат 2 больным с ЧР. Отличительными признаками больных с ПР/ЧР были первичный ОМЛ, отсутствие мутаций генов *FLT3* и *c-KIT*, длительность курса не менее 10 дней.

**Заключение.** Курс, включающий малые дозы Ара-Ц в комбинации с кладрибином, может рассматриваться как вариант лечения отдельных больных с рецидивами и резистентным течением ОМЛ *de novo*.

**Ключевые слова:** острые миелоидные лейкозы, рецидив, резистентное течение, малые дозы цитарабина, кладрибин.

**Получено:** 4 июня 2015 г.

**Принято в печать:** 8 октября 2015 г.

*Для переписки:* Сергей Васильевич Грицаев, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(812)717-54-68; e-mail: gritsaevsv@mail.ru

*Для цитирования:* Грицаев С.В., Кострома И.И., Кузяева А.А. и др. Острые миелоидные лейкозы: собственный опыт применения цитарабина в малых дозах и кладрибина при рецидивах и резистентном течении. Клиническая онкогематология. 2016;9(1):48–53.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-48-53

patients with CR and PR were the following factors: *de novo* AML, absence of *FLT3* or *c-KIT* mutations and the course duration was not less than 10 days.

**Conclusion.** Low dose Ara-C in combination with cladribine may be considered a treatment option for some patients with relapsed or refractory *de novo* AML.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, relapse, refractory, chemotherapy, low dose cytarabine, cladribine.

**Received:** June 4, 2015

**Accepted:** October 8, 2015

*For correspondence:* Sergei Vasil'evich Gritsaev, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(812)717-54-68; e-mail: gritsaevsv@mail.ru

*For citation:* Gritsaev SV, Kostroma II, Kuzyaeva AA, et al. Low Dose Cytarabine and Cladribine for Treatment of Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia: Clinical Experience. Clinical oncohematology. 2016;9(1):48–53 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-48-53

## ВВЕДЕНИЕ

Стандартная схема индукционной химиотерапии (ХТ) с введением цитарабина (Ара-Ц) по 100–200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в сутки или круглосуточно в течение 7 дней и антрациклинов в течение первых 3 дней позволяет достичь полной ремиссии (ПР) у 60–80 % больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) [1–3]. Тем не менее, несмотря на последующую консолидирующую и поддерживающую (противорецидивную) терапию, у основной части больных развиваются рецидивы, ухудшающие показатели долгосрочной выживаемости. При этом неудовлетворительные результаты отмечаются при прогрессировании ОМЛ в течение первых 6–12 мес. после достижения ПР, т. е. при ранних рецидивах [4, 5].

Другим негативным фактором, существенно снижающим эффективность лечения больных ОМЛ, является резистентность к ХТ. Независимо от характера резистентности, включая отсутствие ответа на повторный курс стандартной или высокодозной ХТ, необходимо отметить, что отсутствие эффекта уже первого курса «7+3» сопряжено с ухудшением показателей общей выживаемости [6, 7].

Стандартизация лечения рецидивов и резистентных ОМЛ крайне затруднена из-за выраженной вариабельности биологического фенотипа лейкозных клеток и статуса больных. В свою очередь, отсутствие зарегистрированных для клинического применения таргетных препаратов, включая моноклональные антитела, а также недостаточное число проведенных проспективных рандомизированных исследований создают сложности при попытке индивидуализации лечения больных с неблагоприятными вариантами ОМЛ.

В большинстве национальных клинических рекомендаций [6, 8, 9] для лечения больных с рецидивами и

резистентным течением ОМЛ предлагаются следующие подходы: клинические исследования по изучению новых лекарственных препаратов, наилучшая терапия поддержки или ХТ с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Интенсивность лечения определяется возрастом больного (< или > 60 лет) и длительностью постремиссионного периода (< или > 12 мес.).

В качестве интенсивной терапии можно использовать ранее эффективные индукционные схемы при поздних рецидивах, высокие дозы Ара-Ц в монорежиме либо в комбинации с антрациклинами и/или пуриновыми аналогами (кладрибин, флударабин, клофарабин), монотерапию пуриновыми аналогами. Терапия низкой интенсивности предполагает назначение малых доз Ара-Ц или гипометилирующих препаратов (монотерапия или в комбинации с сорафенибом при обнаружении мутации *FLT3-ITD*).

Практический интерес к назначению кладрибина (2-хлордеоксиаденозин) больным с неблагоприятными вариантами ОМЛ неслучаен. Привлекательным эффектом препарата, механизм действия которого опосредован подавлением активности рибонуклеотидредуктазы с последующим истощением уровня деоксиаденозина и нарушением синтеза ДНК, является его взаимодействие с другими цитостатиками. Это проявляется, например, в модуляции биоактивности Ара-Ц [10, 11]. Так, назначение схемы CLAG позволяет получить ПР у 38–50 % больных с улучшением показателей общей и безрецидивной выживаемости и увеличением количества кандидатов на аллоТГСК [12, 13].

Вместе с тем повторное назначение интенсивной ХТ нередко сопровождается длительной постцитостатической аплазией костного мозга (КМ), присоединением тяжелых инфекционных осложнений, повреждением сердца, печени и/или легких [14–16]. В результате

проведение аллоТГСК может быть отложено из-за отягощенного соматического статуса, даже при условии достижения ПР.

В связи с этим в гематологической клинике ФГБУ РосНИИГТ ФМБА было инициировано пилотное исследование по изучению клинической эффективности кладрибина в комбинации с малыми дозами Ара-Ц у больных с рецидивами и резистентным течением ОМЛ.

**Цель** данной работы заключается в анализе результатов лечения первых 10 больных с оценкой эффективности и токсичности предложенной схемы, а также в выделении клинико-лабораторных показателей, связанных с ответом на терапию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно утвержденной схеме, Ара-Ц назначается по 10–15 мг/м<sup>2</sup> подкожно 2 раза в сутки в течение 14 последовательных дней. Кладрибин вводится по 5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в виде 2-часовой инфузии в течение первых 5 дней. Повторный курс планируется в случае снижения содержания бластных клеток в контрольной миелограмме не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем.

Обязательный перечень лабораторных исследований, проводимых до начала курса, включал подсчет миелограммы, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование с изучением мутационного статуса генов *FLT3*, *NPM1*, *c-KIT*.

Эффективность терапии оценивали по критериям IWG [17]. Критерии, предложенные D.A. Vreems и соавт. [18], использовались для расчета прогностического индекса при рецидивах.

Сопроводительная терапия проводилась согласно протоколам, утвержденным в клинике.

После подписания информированного согласия в исследование было включено 10 больных в возрасте 26–58 лет (медиана 48 лет).

У 7 больных был диагностирован ОМЛ *de novo*. У 1 пациента был установлен миелодиспластический синдром (рефрактерная анемия с избытком бластов — РАИБ-2); у 2 — лейкозная трансформация предшествующего миелоидного заболевания: миелодиспластического синдрома и хронического миелолипролиферативного заболевания.

Первично-резистентным ОМЛ оказался у 4 больных с неэффективностью индукционного курса «7+3» и последующего лечения с введением Ара-Ц в разовой дозе 1 г/м<sup>2</sup> и более.

Рецидивы ОМЛ имели место у 3 больных: у 2 — ранние (в срок до 12 мес. после достижения ПР) и у 1 — поздний (через 14 мес. после достижения ПР). Ответа на противорецидивные курсы с введением Ара-Ц в стандартных и высоких дозах не получено. Прогностический индекс у больных был неблагоприятным.

Больной с РАИБ-2 не ответил на индукционную терапию «7+3». Высокодозная ХТ не была назначена из-за тяжелого инфекционного осложнения.

Больные с ОМЛ из предшествующего миелоидного заболевания ( $n = 2$ ) до включения в исследование получили многочисленные курсы ХТ без эффекта.

По результатам цитогенетического исследования нормальный кариотип выявлен у 5 больных. При этом у 1 больной при исследовании путем флюоресцентной

гибридизации *in situ* (FISH) обнаружен химерный ген *RUNX1-RUNX1T1*, соответствующий транслокации t(8;21). У 2 больных выявлена одиночная хромосомная аберрация в виде делеции длинного плеча хромосомы 9. Сочетанное повреждение 2 хромосом имело место у 1 больной. В 2 наблюдениях выявлен сложный кариотип, по своим характеристикам соответствующий моносомному [19]. Следует отметить, что в 1 случае множественные хромосомные аберрации были установлены при рецидиве, тогда как в предшествующий период кариотип был нормальным.

Мутации обнаружены у 2 больных. Мутация *FLT3-ITD* выявлена при миелодиспластическом синдроме с трансформацией в ОМЛ. Мутация *c-KIT* обнаружена у больной ОМЛ с химерным геном *RUNX1-RUNX1T1*, определенным методом FISH.

В соответствии с ECOG распределение больных по статусу было следующим: 1 балл ( $n = 1$ ), 2 балла ( $n = 6$ ) и 3 балла ( $n = 3$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Больным было проведено 1–2 курса комбинированной терапии, включавшей малые дозы Ара-Ц и кладрибин. Количество курсов определялось условиями протокола.

Во всех случаях доза и длительность введения кладрибина соответствовали утвержденной схеме.

Сроки введения Ара-Ц согласно протоколу были соблюдены только у 2 больных. Одному из них с первично-резистентным течением ОМЛ, наличием бластных клеток в гемограмме и относительно благоприятным соматическим статусом инъекции Ара-Ц были продолжены до 21-го дня включительно. Длительность повторного курса у этого пациента составила 14 дней. У остальных 7 больных срок введения Ара-Ц был сокращен до 7–12 дней из-за нейтропении III–IV степени с развитием тяжелых инфекционных осложнений или неблагоприятного соматического статуса.

Перед началом первого курса терапии в крови уровень гемоглобина варьировал от 65 до 120 г/л (медиана 85 г/л), число лейкоцитов было в диапазоне  $1,3–42,0 \times 10^9/л$  (медиана  $3 \times 10^9/л$ ), тромбоцитов — от 3 до  $290 \times 10^9/л$  (медиана  $99 \times 10^9/л$ ).

После завершения первого курса во всех случаях было зарегистрировано снижение показателей крови. Нейтропения и тромбоцитопения III–IV степени были зафиксированы практически у всех больных (10 и 9 соответственно). Фебрильная нейтропения имела место у 2 пациентов. В 1 случае диагностирована пневмония. Сепсис, вызванный эпидермальным стафилококком, наблюдали у 1 больного. Кроме того, у отдельных больных имели место гипоальбуминемия, сиалоаденит, связанный с цитомегаловирусной инфекцией, обострение хронического гастрита, мукозит, токсический гепатит, энтеропатия. Перечисленные осложнения были умеренной степени тяжести. Необходимость в трансфузиях донорских эритроцитов и тромбоконцентрата возникла у 10 и 9 больных соответственно. В течение первых 8 нед. лечения не было зарегистрировано ни одного летального исхода.

### Эффективность терапии

После первого курса ПР была зафиксирована у 2 больных. У одного из них одновременно констатирована

цитогенетическая ремиссия. Частичная ремиссия (ЧР) была достигнута у 3 больных. Ответа на терапию не получено у 5 пациентов. При этом в 1 наблюдении зафиксировано отсутствие дальнейшего повышения числа бластных клеток в пунктате КМ.

Клинико-гематологическая характеристика 5 больных с результатами лечения представлена в табл. 1. Следует отметить, что ни у одного из этих больных не было мутаций генов *FLT3*, *NPM1* и *c-KIT*. У пациента со сложным кариотипом [20] ко времени проведения режима кондиционирования, т. е. через 2 мес. после достижения ПР, было выявлено нарастание уровня бластных клеток в пунктате КМ. Больным с ЧР ( $n = 2$ ) в связи с улучшением соматического статуса и значительным снижением числа лейкозных клеток на период поиска доноров планируется проведение курсов высокодозной ХТ (схема FLAG) и/или 5-азацитина.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Среди множества нерешенных вопросов, связанных с ведением больных ОМЛ, одним из актуальных остается лечение рецидивов и резистентных форм болезни.

Единственным методом улучшения показателей общей выживаемости этих больных остается аллоТГСК, эффективность которой зависит, в частности, от качества ответа на нее [5, 20–22].

Для преодоления резистентности клеток патологического клона общепринятым считается проведение агрессивных курсов ХТ [3, 6, 8]. Вместе с тем у большинства больных ко времени решения вопроса о необходимости назначения терапии «спасения» (salvage therapy) отмечается значительный объем проведенной ранее противоопухолевой терапии. Более того, длительная интенсификация лечения не всегда приводит к ожидаемому результату, а увеличение разовых и кумулятивных доз химиопрепаратов повышает риск серьезных нежелательных событий нелейкозной природы с ухудшением бессобытийной выживаемости.

Таким образом, при выборе схемы лечения больного с рецидивом или резистентным ОМЛ необходимо не только оценить течение болезни, но и определить вероят-

ность ответа и показания к аллоТГСК. Не менее важным является вопрос о токсическом профиле предполагаемого курса ХТ.

Одним из препаратов, используемых для преодоления резистентности лейкозных клеток к Ара-Ц, является кладрибин. С. W. Freuer и соавт. [23] в обзоре литературы приводят результаты 15 исследований по оценке клинической эффективности кладрибина: частота ПР варьирует от 0 до 59 %, медиана общей выживаемости находится в диапазоне 1,9–10,7 мес. Следует отметить, что наилучшие показатели получены при одновременном использовании кладрибина и Ара-Ц в высоких дозах (схема CLAG ± митоксантрон). Клиническая эффективность этой комбинации объясняется участием деоксицитидинкиназы в метаболизме и Ара-Ц и кладрибина. Это в конечном итоге сопровождается увеличением внутриклеточной концентрации активной формы Ара-Ц — цитарабинтрифосфата. Синергизм Ара-Ц и кладрибина проявляется в подавлении пролиферации лейкозных клеток, индукции апоптоза и разрушении митохондриальной мембраны.

Наряду с высокими дозами Ара-Ц рекомендуются курсы с подкожным введением препарата в малых дозах в режиме монотерапии или комбинированной ХТ [6, 24–26]. Так, L. Liu и соавт. [25] для лечения 37 больных с рецидивами или резистентными формами ОМЛ использовали схему CAG, включавшую Ара-Ц по 10 мг/м<sup>2</sup> подкожно каждые 12 ч, акларубицин по 5–7 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в сутки и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор по 200 мкг/м<sup>2</sup> подкожно. Все препараты вводились с 1-го по 14-й день цикла. Общий ответ (ПР + ЧР) после первого курса составил 78,4 % ( $n = 29$ ), включая 62,2 % ПР ( $n = 23$ ). Медиана общей выживаемости равна 6 мес. Токсичность курса была умеренной. Некоторые авторы используют еще более низкие дозы Ара-Ц (7,5 мг/м<sup>2</sup>/введение), что, тем не менее, сопровождается санацией КМ у части больных с неблагоприятными вариантами ОМЛ [24].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о лечебном потенциале комбинации малых доз Ара-Ц и кладрибина. Основанием для такого предварительного заключения является глубина противоопухоле-

Таблица 1. Клинико-гематологическая характеристика пациентов и результаты противоопухолевого лечения

Пациент	Пол	Возраст, лет	ОМЛ			ЕСОГ, <sup>а</sup> баллы	Предшествующая терапия	Индекс при рецидиве <sup>г</sup>	Длительность курса, <sup>д</sup> дни	Результаты лечения	Планируемое/последующее лечение
			FAV-вариант <sup>б</sup>	Статус	Кариотип <sup>б</sup>						
И.Д.	М	43	M2	Резистентный	del(9)(q13)	1 1	«7+3», ВДХТ	Рецидива не было	21 14	ПР ЦР	АллоТГСК
С.А.	М	53	M1	Рецидив поздний	Комплексный	2 2	«7+3», ВДХТ с аутоТГСК, ИФН-α	Неблагоприятный	10 10	ПР	АллоТГСК
Н.П.	М	42	M4	Резистентный	XY	3 2	«7+3», ВДХТ	Рецидива не было	8 8	ЧР	5-азацитин Поиск донора
А.С.	М	40	M5	Резистентный	XY	2 1	«7+3», ВДХТ	Рецидива не было	7 7	ЧР	FLAG Поиск донора
Д.Б.	М	26	M4	Рецидив ранний	i(17)(q10), +21	2 2	«7+3», ВДХТ	Неблагоприятный	14	ЧР	НД

ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ИФН-α — интерферон-α; НД — нет данных; ЦР — цитогенетическая ремиссия.

<sup>а</sup> Морфологический вариант по классификации FAV.

<sup>б</sup> Кариотип до первого курса.

<sup>в</sup> Статус по шкале ECOG перед первым и вторым курсами.

<sup>г</sup> Критерии D.A. Vreems и соавт. [18].

<sup>д</sup> Длительность 1-го и 2-го курсов.



## ВКЛАД АВТОРОВ

вого ответа у 5 из 10 больных, включенных в исследование (ПР — 2, ЧР — 3).

Короткая длительность ответа (2–3 мес.) объясняется сроком наблюдения за больными. За этот период 2 больным выполнена аллоТГСК и 2 другим, в связи со значительной редукцией объема патологического клона, начат поиск неродственных доноров. Вместе с тем следует признать сомнительным длительно сохраняющийся ответ после 1–2 курсов малых доз Ара-Ц с кладрибином без последующей консолидирующей терапии у больных с неблагоприятными вариантами ОМЛ (рецидивы и резистентные формы). Сдерживающий эффект высокодозной ХТ или гипометилирующих препаратов еще предстоит изучить.

Токсичность комбинации малых доз Ара-Ц с кладрибином умеренная. Случаев ранней летальности не отмечено. Снижение показателей крови, послужившее причиной развития тяжелых инфекционных осложнений у отдельных больных и назначения инфузий донорских эритроцитов и тромбоконцентрата практически всем больным, было следствием миелотоксического действия химиопрепаратов. В то же время нельзя исключить вытеснение нормальных ростков миелопоэза лейкозными клетками. Однако независимо от механизмов развития цитопении следует признать, что одним из условий проведения лечения по схеме, включающей малые дозы Ара-Ц и кладрибин, является тщательный клинико-гематологический мониторинг.

Небольшое число наблюдений не дает оснований для выделения факторов, связанных с вероятностью ответа на предложенную терапию. Вместе с тем обращают на себя внимание следующие данные. Курс оказался эффективным у больных ОМЛ *de novo* без мутаций генов *FLT3-ITD* и *c-KIT*. Длительность курса у пациентов с ПР составила 10 и 21 день, с ЧР — 7 и 14 дней. Этот факт позволяет предположить, что лечебное воздействие обусловлено дифференцирующим действием малых доз Ара-Ц и цитостатическим действием кладрибина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из вариантов лечения больных с рецидивами и резистентным течением ОМЛ при отсутствии эффекта от предшествующих курсов индукционной и высокодозной ХТ, когда нецелесообразна или невозможна дальнейшая интенсификация терапии, может рассматриваться комбинация малых доз Ара-Ц и кладрибина. Вероятность достижения противоопухолевого ответа выше у больных с первичными ОМЛ без мутаций генов *FLT3* и *c-KIT*, а также при длительности курса не менее 10 дней. Для окончательного определения места комбинации малых доз Ара-Ц и кладрибина в алгоритме лечения больных с рецидивами или резистентным течением ОМЛ необходимо дальнейшее накопление клинических данных.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Концепция и дизайн:** С.В. Грицаев, А.А. Кузьева, И.И. Кострома.

**Сбор и обработка данных:** И.И. Кострома, А.А. Кузьева, Н.А. Потихонова.

**Предоставление материалов исследования:** А.А. Кузьева, И.М. Запорева, Е.В. Литвинская, Л.В. Стельмащенко, И.С. Мартынкевич, С.А. Тиранова, Н.А. Потихонова.

**Анализ и интерпретация данных:** С.В. Грицаев, И.И. Кострома.

**Подготовка рукописи:** И.И. Кострома.

**Окончательное одобрение рукописи:** С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, К.М. Абдулкадыров.

**Административная поддержка:** К.М. Абдулкадыров.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1996;88(8):2841–51.
- Tallman MS, Gilliland G, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;106(4):1154–63. doi: 10.1182/blood-2005-01-0178.
- Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2014 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2014;89(11):1063–81. doi: 10.1002/ajh.23834.
- Yanada M, Garcia-Manero G, Borthakur G, et al. Potential cure of acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007;110(12):2756–60. doi: 10.1002/cncr.23112.
- Mangan JK, Luger SM. Salvage therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2011;2(2):73–82. doi: 10.1177/2040620711402533.
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. *Гематология и трансфузиология* 2014;59(1):3–29.  
[Savchenko VG, Parovichnikova EN, Afanas'ev BV, et al. National clinical recommendations for diagnosis and treatment of acute myeloid leukemias in adults. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59(1):3–29. (In Russ)]
- Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Зюзгин И.С. и др. Гетерогенность острого миелоидного лейкоза с транслокацией t(8;21)(q22;q22). *Терапевтический архив*. 2014;86(7):45–52.  
[Gritsaev SV, Martynkevich IS, Zyuzgin IS, et al. Heterogeneity of acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22) translocation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(7):45–52. (In Russ)]
- Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukemia in adults. *Br J Haematol* 2006;135(4):450–74. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06314.x.
- Fey MF, Buske C. Acute myeloblastic leukemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl 6):138–43. doi: 10.1093/annonc/mdt320.
- Parker WB, Bapat AR, Shen JX, et al. Interaction of 2-halogenated dATP analogs (F, Cl, and Br) with human DNA polymerases, DNA primase, and ribonucleotide reductase. *Mol Pharmacol*. 1988;34(4):485–91.
- Hirota Y, Yoshioka A, Tanaka S, et al. Imbalance of deoxyribonucleoside triphosphates, DNA double-strand breaks, and cell death caused by 2-chlorodeoxyadenosine in mouse FM3A cells. *Cancer Res*. 1989;49(4):915–9.
- Wrzesien-Kus A, Robak T, Lech-Maranda E, et al. A multicenter, open, non-comparative, phase II study of the combination of cladribine, cytarabine, and G-CSF and induction therapy in refractory acute myeloid leukemia – a report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Eur J Hematol*. 2003;71(3):155–62. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00122.x.
- Price SL, Lancet JE, George TJ, et al. Salvage chemotherapy regimens for acute myeloid leukemia: Is one better? Efficacy comparison between FLAG and MEC regimens. *Leuk Res*. 2011;35(3):301–4. doi: 10.1016/j.leukres.2010.09.002.
- Kern W, Schleyer E, Braess J, et al. Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias. *Ann Hematol*. 2001;80(6):334–9. doi: 10.1007/s002770100293.
- Hashmi KU, Khan B, Ahmed P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute leukaemias: single centre study. *J Pak Med Assoc*. 2005;55(6):234–8.
- 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(4):231–5.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. 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.

**18.** Breems DA, van Putten WLJ, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1969–78. doi: 10.1200/jco.2005.06.027.

**19.** Breems DA, van Putten WL, de Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4791–7. doi: 10.1200/jco.2008.16.0259.

**20.** Armistead PM, de Lima M, Pierce S, et al. Quantifying the survival benefit for allogeneic stem cell transplantation in relapsed acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(11):1431–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.008.

**21.** Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, et al. Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse. *Haematologica.* 2010;95(11):1857–64. doi: 10.3324/haematol.2010.027516.

**22.** Mangan JK, Luger SM. Salvage therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2011;2(2):73–82. doi: 10.1177/2040620711402533.

**23.** Freyer CW, Gupta N, Wetzler M, Wang ES. Revisiting the role of cladribine in acute myeloid leukemia: an improvement on past accomplishments or more old news? *Am J Hematol.* 2015;90(1):62–72. doi: 10.1002/ajh.23862.

**24.** Zhang WG, Wang FX, Chen YX, et al. Combination chemotherapy with low-dose cytarabine, homoharringtonine, and granulocyte colony-stimulating factor priming in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2008;83(3):185–8. doi: 10.1002/ajh.20903.

**25.** Liu L, Zhang Y, Jin Z, et al. Increasing the dose of aclarubicin in low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) can safely and effectively treat relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2014;99(5):603–8. doi: 10.1007/s12185-014-1528-8.

**26.** Assouline S, Culjkovic-Kraljacic B, Bergeron J, et al. A phase I trial of ribavirin and low-dose cytarabine for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with elevated eIF4E. *Haematologica.* 2015;100(1):e7–9. doi: 10.3324/haematol.2014.111245.

