

ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ЦИТАРАБИНА В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА: СИСТЕМНЫЙ ОБЗОР

Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Высокие дозы цитарабина (HiDAC) применяются как в индукции ремиссии, так и в консолидационной терапии после достижения полной ремиссии, и это стало традиционным элементом лечения взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом. Последние исследования ставят под сомнение необходимость в применении исключительно высоких доз цитарабина для лечения острого миелоидного лейкоза. Применение HiDAC привело к снижению частоты рецидивов в индукции и консолидации в сравнении со стандартными дозами цитарабина (SDAC), особенно в группе пациентов с благоприятным цитогенетическим риском. Результаты ауто/аллотрансплантации достоверно снижают угрозу рецидива, но не улучшают ОВ.

Ключевые слова: высокие дозы цитарабина, средние дозы цитарабина, острый миелоидный лейкоз, ауто-ТКМ, алло-ТКМ.

Цитарабин является одним из основных препаратов в лечении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) уже более чем три десятилетия. Изначально он использовался в стандартной дозе 100-200 мг/м² 7-10 дней. В последние десятилетия исследователи начали применять высокие дозы цитарабина (HiDAC) 3000 мг/м² каждые 12 часов [1]. Ранние исследования показали, что наблюдается максимизация антилейкозного эффекта у пациентов с ОМЛ как в индукции ремиссии, так и в консолидации у пациентов с ОМЛ. В последние десятилетия применение HiDAC стало стандартной практикой в лечении ОМЛ, в частности у пациентов моложе 60 лет [2]. В рандомизированном исследовании CALGB одним из вариантов консолидации ремиссии проводились 4 курса HiDAC, который сравнивался со средней (1000 мг/м²) дозой цитарабина (midAC) и стандартной дозой (100-200 мг/м²) цитарабина (SDAC). Режим HiDAC показал преимущество в общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) у пациентов моложе 60 лет [3]. Вопрос состоял в том, насколько необходимо повышение дозы до 3000 мг/м² и может ли средняя доза цитарабина при достоверно меньшей токсичности быть такой же эффективной. Далее в 2-х рандомизированных исследованиях (ALSG и SWOG) у пациентов <60 лет с de novo ОМЛ, HiDAC сравнивался со стандартной дозой цитарабина в индукции ремиссии. В этих исследованиях применяли цитарабин 3000 мг/м² 2 раза в день 4 дня в сравнении с SDAC. Применение режима HiDAC привело к более высокой БРВ, но сопровождалось более высокой летальностью без улучшения ОВ. В общем, нет достоверных различий в ОВ между применением HiDAC и SDAC в фазе индукции (HR=0,83; 95%CI 0,66-1,03; p=0,1). Продемонстрирована статистически достоверная разница в БРВ при проведении HiDAC и SDAC в фазе индукции (HR=0,57, 95%CI, 0,35-0,93; p=0,02). Соответственно, применение HiDAC в фазе индукции четко улучшает БРВ, но не ОВ [4,5].

В исследованиях SWOG, 1996 г., SAKK 1997г. сравнивался режим HiDAC и SDAC в терапии консолидации и проводился только один курс HiDAC в отличие от других исследований [6]. Далее в исследовании ECOG 1998г. HiDAC применялся в сочетании с другими препаратами (даунорубин, митоксантрон), в некоторых исследованиях применялись 4 курса высокодозного цитарабина, что могло привести к разным результатам. Во всех этих исследованиях конечными точками считали 4-летнюю БРВ и ОВ. 4-летняя ОВ в группе HiDAC была в пределах

32-70%. Не выявлено достоверной разницы в ОВ между двумя режимами. (HR=0,84; 95%CI, 0,55-1,27; p=0,41). Однако у пациентов с HiDAC в консолидации БРВ была более длительной, чем в группе с SDAC (HR=0,67; 95%CI 0,49-0,9; p=0,008. В целом при применении высокодозного режима в терапии консолидации было продемонстрировано значительное улучшение показателей БРВ, но не ОВ [6,7]. Во всех 3-х исследованиях режим HiDAC показал очень высокую гематологическую, неврологическую, органныю токсичность, включая риск повышения летальности, что снижает антилейкозную активность режима HiDAC, особенно у пациентов >60 лет, поэтому этот режим не может быть эффективным и надежным у пациентов старшей возрастной группы [8].

Ряд исследовательских групп усомнились в целесообразности применения высокодозного цитарабина в индукции и консолидации. В частности, остается открытым вопрос соотношения доза-эффект. Нужна ли такая высокая доза цитарабина или средние дозы данного препарата дают схожий эффект при преимуществе в снижении токсичности.

Кооперативная группа NOVON/SAKK на 860 пациентах в возрасте 18-60 лет с de novo ОМЛ не показала преимуществ в эскалации дозы цитарабина ни для одного из критериев исхода, включая ОВ и БРВ, но было отмечено, что эскалация дозы выше 1000 мг/м² 2 раза в день (midAC) добавляет токсичность, удлинение времени госпитализации, повышение летальности без дополнительного антилейкемического эффекта. German Study Alliance (SAL) Group провела рандомизированное исследование в группе из 933 пациентов в возрасте до 60 лет с консолидацией комбинацией митоксантрона и HiDAC 3000 мг/м² 2 раза в день (1,3 и 5-й день) в сравнении с такой же программой, но с цитарабином 1000 мг/м² 2 раза в день. Результаты HiDAC 3000 мг/м² не были лучше ни по одному из конечных точек [9]. Японская группа по изучению ОМЛ включила 781 пациента с de novo ОМЛ, вошедших в полную ремиссию (CR), не показала преимущества 3-х циклов HiDAC (2000 мг/м² каждые 12 часов, 5 дней) в сравнении с 4 циклами химиотерапии с обычной дозой цитарабина 200 мг/м² 24-часовой инфузией 5 дней [10]. Ряд последних исследований не показали увеличения антилейкемического эффекта при интенсификации дозы цитарабина >1000 мг/м² 2 раза в день ни в индукции ремиссии, ни в постремиссионном периоде. Последнее исследование NOVON/SAKK показало, что эскалация дозы выше

1000 мг/м² не нужна для пациентов в группе благоприятного цитогенетического риска (CBF-ОМЛ).

Был проведен стратификационный анализ для разных подгрупп с учетом цитогенетического риска (SWOG/ECOG, NCCN, MRC). Достоверное улучшение БРВ отмечено при HiDAC (HR=0,38; 95%CI 0,21-0,69; p=0,16) в группе благоприятного цитогенетического риска (CBF-ОМЛ).

Не выявлено достоверной разницы в БРВ при терапии HiDAC в группе промежуточного (HR=0,38; 95%CI, 0,4-1,16; p=0,16) и неблагоприятного риска (HR=1,04; 95%CI 0,35-2,95; p=0,95). OS не отличалась достоверно при HiDAC и SDAC во всех стратифицированных группах риска (HR=0,81; 95% CI, 0,49-1,35; p=0,43. HR=1,09; 95%CI, 0,79-1,49; p=0,6. HR=1,01; 95%CI, 0,47-2,14; p=0,99) [11]. Последнее исследование NOVON/SAKK показало, что эскалация дозы выше 1000 мг/м² не нужна для пациентов в группе CBF-ОМЛ.

В нескольких исследованиях сравнивался режим HiDAC с аутотрансплантацией (ауто-ТКМ) и аллотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКМ). Группа пациентов включала 3128 человек с *de novo* ОМЛ. Наибольший период наблюдения во всех исследованиях составил 9,5 лет. 29,8% пациентов получили ауто-ТГСК, 30,8% – алло-ТГСК и 39,4% – режим HiDAC. С учетом риска трансплантации в анализ включались только пациенты <65 лет. Анализ показал, что пациенты, получившие высокодозный цитарабин, имели ОВ, сходную с таковой у пациентов, получивших ауто-ТГСК или алло-ТГСК в качестве терапии консолидации. С другой стороны, БРВ достоверно различалась в подгруппах. Ауто-ТГСК сочеталась с HR 1,41 (95%CI, 1,06-1,87; p=0,02), в то время как алло-ТГСК сочеталась с HR 1,95 (95%CI, 1,35-2,81; p=0,0004), что указывает на достоверное улучшение данных по БРВ при выполнении ауто/алло-ТГСК [12]. В целом результаты показывают, что ауто-ТГСК/алло-ТКМ достоверно снижают угрозу рецидива, но не улучшают ОВ.

Ряд исследований посвящены изучению вопроса количества циклов HiDAC. Германская кооперативная группа сравнивала 2 цикла HiDAC с 2 циклами индукции, в которых один содержал HiDAC, а другой цикл – SDAC. Не выявлено улуч-

шения в вероятности рецидива, выживаемости, свободной от болезни, и общей выживаемости после 2-х циклов HiDAC. Этот результат согласуется с мнением, что достаточно одного цикла высокодозного цитарабина. Германская группа SAL демонстрирует, что цитарабин 1000 мг/м² в консолидации оказывает такой же эффект, как и доза 3000 мг/м².

GALGB Leukemia Group у 306 рандомизированных пациентов показала, что после режима 7+3 три цикла HiDAC 3000 мг/м² каждые 12 часов в 1,3 и 5-й день не более эффективны, чем 3 цикла химиотерапии с включением только 1 цикла HiDAC [13]. Эти исследования показывают, что после одного цикла HiDAC дополнительные циклы HiDAC не дают дополнительного значимого терапевтического преимущества.

Выводы

1. Не выявлено разницы в показателях достижения полной ремиссии в индукции при сравнении режимов HiDAC и SDAC. Согласно данным исследований, применение HiDAC в индукции ремиссии и в постремиссионном лечении улучшает БРВ, при этом нет улучшения показателей ОВ.
2. Данные стратификационного анализа свидетельствуют, что высокодозный цитарабин достоверно улучшает БРВ в группе благоприятного цитогенетического риска, но не дает достоверного улучшения в группах промежуточного и неблагоприятного риска.
3. Ауто/алло-ТГСК дает более значительный эффект в удлинении БРВ, но не ОВ в сравнении с HiDAC.
4. Несмотря на то, что с терапевтической точки зрения, HiDAC более эффективен, чем стандартная доза цитарабина, превышение дозы цитарабина выше 1000 мг/м² в день не имеет смысла. Нет прямых данных, указывающих на то, что какая-либо генетически детерминированная подгруппа ОМЛ выигрывает от применения HiDAC. Накапливаются данные, которые согласуются с тем, что в терапии ОМЛ достаточно простых циклов цитарабина в дозе 1000 мг/м² 2 раза в день.
5. Поскольку цитарабин оказывает действие только на лейкемические клетки при их дифференцировке, принципиально важным является постоянная инфузия препарата (7-10 дней) в фазе индукции и консолидации.

Literatura

1. Löwenberg, B. Acute myeloid leukemia / B. Löwenberg, J.R. Downing, A. Burnett // N Engl J Med. – 1999. – №341. – P. 62 – 1051.
2. Bishop, J.F. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia / J.F. Bishop [et al] // Blood. – 1996. – №87. – P. 1710–1717.
3. Lowenberg, B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia / B. Lowenberg // Blood. – 2013. – №121(1). – P. 26–28.
4. Weick, J.K. 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 / J.K. Weick [et al] // Blood. – 1996. – №88(8). – P. 51–2841.
5. Bishop, J.F. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia / J.F. Bishop [et al] // Blood. – 1996. – №87. – P. 1710–1717.
6. Fopp, M. Post-remission therapy of adult acute myeloid leukaemia: one cycle of high-dose versus standard dose cytarabine / M. Fopp [et al] // Leukaemia Project Group of the

1. Löwenberg, B. Acute myeloid leukemia / B. Löwenberg, J.R. Downing, A. Burnett // N Engl J Med. – 1999. – №341. – P. 62 – 1051.
2. Bishop, J.F. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia / J.F. Bishop [et al] // Blood. – 1996. – №87. – P. 1710–1717.
3. Lowenberg, B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia / B. Lowenberg // Blood. – 2013. – №121(1). – P. 26–28.
4. Weick, J.K. 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 / J.K. Weick [et al] // Blood. – 1996. – №88(8). – P. 51–2841.
5. Bishop, J.F. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia / J.F. Bishop [et al] // Blood. – 1996. – №87. – P. 1710–1717.
6. Fopp, M. Post-remission therapy of adult acute myeloid leukaemia: one cycle of high-dose versus standard dose cytarabine / M. Fopp [et al] // Leukaemia Project Group of the

Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol.* – 1997. – №8(3). – P.7–251.

7. Bradstock, K.F. A randomized trial of high-versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine / K.F. Bradstock [et al] // *Blood.* – 2005. – №105(2). – P. 8–481.

8. Buchner, T. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group / T. Buchner [et al] // *J Clin Oncol.* – 2009. – №27(1). – P. 9–61.

9. Cassileth, P.A. Varying intensity of post-remission therapy in acute myeloid leukemia / P.A. Cassileth [et al] // *Blood.* – 1992. – №79(8). – P. 30–1924.

10. Miyawaki, S. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in post-remission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study / S. Miyawaki [et al] // *Blood.* – 2011. – №117(8). – P. 72–2366.

11. Bloomfield, C.D. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype / C.D. Bloomfield [et al] // *Cancer Res.* – 1998. – №58. – P. 4173–4179.

12. Schiller, G.J. Bone Marrow Transplantation Versus High-Dose Cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in First Remission / G.J. Schiller [et al] // *J Clin Oncol.* – 1992. – 10(1). – P. 41–46.

13. Lowenberg, B. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia / B. Lowenberg [et al] // *N Engl J Med.* – 2011. – №364. – P. 1027–1036.

Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol.* – 1997. – №8(3). – P.7–251.

7. Bradstock, K.F. A randomized trial of high-versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine / K.F. Bradstock [et al] // *Blood.* – 2005. – №105(2). – P. 8–481.

8. Buchner, T. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group / T. Buchner [et al] // *J Clin Oncol.* – 2009. – №27(1). – P. 9–61.

9. Cassileth, P.A. Varying intensity of post-remission therapy in acute myeloid leukemia / P.A. Cassileth [et al] // *Blood.* – 1992. – №79(8). – P. 30–1924.

10. Miyawaki, S. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in post-remission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study / S. Miyawaki [et al] // *Blood.* – 2011. – №117(8). – P. 72–2366.

11. Bloomfield, C.D. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype / C.D. Bloomfield [et al] // *Cancer Res.* – 1998. – №58. – P. 4173–4179.

12. Schiller, G.J. Bone Marrow Transplantation Versus High-Dose Cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in First Remission / G.J. Schiller [et al] // *J Clin Oncol.* – 1992. – 10(1). – P. 41–46.

13. Lowenberg, B. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia / B. Lowenberg [et al] // *N Engl J Med.* – 2011. – №364. – P. 1027–1036.

HIGH-DOSE CYTARABINE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW

Zukhovitskaya E. V., Fiyas A. T

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

High-dose cytarabine (HDAC) are administered for induction of remission as well as for consolidation therapy after complete remission, and this has become an established element in the treatment of adults with acute myeloid leukemia. Recent evidence has challenged the need for these exceptionally high-dose levels of cytarabine. In this review, we present the results of reassessment of usefulness of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia treatment. HDAC treatment resulted in lower relapse rate in induction and consolidation therapy than treatment with standard doses of cytarabine, especially in group of patients with favourable cytogenetic risk. Auto-BMT/allo-BMT was more beneficial in prolonging RFS than HDAC

Key words: *High-dose cytarabine, intermediate dose of cytarabine, acute myeloid leukemia, autologous stem-cell transplantation, allogeneic stem-cell transplantation*

Адрес для корреспонденции: e-mail: e7ct@yandex.ru

Поступила 05.02.2015