

## Результаты лечения больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте 60 лет и старше

С.В. Грицаев<sup>1</sup>, И.С. Мартынкевич<sup>1</sup>, И.И. Кострома<sup>1</sup>, Е.В. Карягина<sup>2</sup>,  
А.С. Низамутдинова<sup>3</sup>, Л.С. Мартыненко<sup>1</sup>, Е.В. Петрова<sup>1</sup>,  
С.А. Тиранова<sup>1</sup>, Н.А. Потихонова<sup>1</sup>, К.М. Абдулкадыров<sup>1</sup>

### Results of treatment of patients aged 60 years or older with acute myeloid leukemia

S.V. Gritsaev<sup>1</sup>, I.S. Martinkevitch<sup>1</sup>, I.I. Kostroma<sup>1</sup>,  
E.V. Karjagina<sup>2</sup>, A.S. Nizamutdinova<sup>3</sup>, L.S. Martinenko,  
E.V. Petrova<sup>1</sup>, S.A. Tiranova<sup>1</sup>, N.A. Potichonova<sup>1</sup>,  
K.M. Abdulkadyrov<sup>1</sup>

#### SUMMARY

The aim of this observation study was to determine the reasons to choose a variant of therapy for 50 elder patients with AML. Standard induction CT and low-intensity therapy were planned for 26 and 11 patients, respectively. 4 patients were treated with HU and 6-MP and 9 patients received best supportive care. The reasons to plan adequate type of therapy were tradition of hematologic center (100%), age (78,4%), ECOG status (75,8%) and comorbidity (48,6%). The median age of patients with standard CT, low-intensity therapy and best supportive care was 69,5, 75,0, and 73,5 y;  $p = 0,007$ . ECOG status was 2, 2, and 3, respectively;  $p = 0,005$ . There was no difference in HCT-CI between analyzed groups of patients. 28 of 37 patients were treated according to the initial decision. The median of overall survival in groups treated with low-intensity therapy, standard CT and best supportive care was 43, 16, and 6 days;  $p = 0,055$ . The effectiveness of low-intensity therapy was the result of clinical benefit of 5-azacitidine. The median of overall survival in patients who were treated with 5-azacitidine was 150 days versus 36 days in low doses of Ara-C schedule. The level of early deaths in patients treated with standard CH and low-intensity groups was 81,0 and 42,9%; respectively. The increased number of analyzed clinical and laboratory parameters is advisable before starting treatment of elder patients with AML.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, older patients, treatment, ECOG status, comorbidity.

<sup>1</sup> FSBI «Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of FMBA», St.-Petersburg

<sup>2</sup> СБИИ « Municipal Hospital No. 15», St.-Petersburg

<sup>3</sup> СБИИ « Municipal Alexandrov Hospital», St.-Petersburg

Контакты: [gritsaevsv@mail.ru](mailto:gritsaevsv@mail.ru)

Принято в печать: 1 июня 2012 г.

#### РЕФЕРАТ

Проанализированы результаты наблюдательного исследования, целью которого было установить причины выбора варианта терапии у 50 больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) *de novo* в возрасте 60 лет и старше. Стандартная химиотерапия (ХТ) и ХТ низкой интенсивности были запланированы у 26 и 11 больных соответственно. Сдерживающая терапия противоопухолевыми препаратами была назначена 4 больным. Поддерживающее (только симптоматическое) лечение, включая заместительные гемотрансфузии, получали 9 пациентов. Критерием для назначения лечения были традиция центра (100%), возраст больного (78,4%), соматический статус (75,8%) и сопутствующие заболевания (48,6%). Медиана возраста больных в группах стандартной ХТ, ХТ низкой интенсивности и поддерживающего лечения составила 69,5, 75,0 и 73,5 года соответственно ( $p = 0,007$ ). Статус по шкале ECOG в группах составил 2, 2 и 3 балла соответственно ( $p = 0,005$ ). По индексу коморбидности (сопутствующие заболевания) различий между группами больных не было. Запланированная терапия была проведена 28 из 37 больных. Медиана выживаемости больных в группах терапии низкой интенсивности, стандартной ХТ и поддерживающего лечения составила 43, 16 и 6 дней соответственно ( $p = 0,055$ ). Улучшение выживаемости больных при терапии низкой интенсивности было обусловлено эффективностью азацитидина. Медиана выживаемости больных, получавших азацитидин, была 150 vs 36 дней при назначении малых доз цитарабина. Частота ранней летальности в группах стандартной ХТ и терапии низкой интенсивности составила 81,0 и 42,9% соответственно. Сделано заключение о целесообразности расширения числа исходных параметров при выборе интенсивности терапии у пожилых больных ОМЛ.

#### Ключевые слова:

острые миелоидные лейкозы, пожилые больные, выбор терапии, общий статус, сопутствующие заболевания (коморбидность).

#### ВВЕДЕНИЕ

Эффективность лечения больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) зависит от многих факторов, принципиальным из которых является ответ на первые курсы терапии

[1]. Интенсивность индукционных курсов может быть различной и зависит от ряда причин, в частности от возраста пациента [2, 3].

Комбинация цитарабина (Ara-C) с антрациклиновыми антибиотиками считается общепризнанной индукци-

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерально-го медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург

<sup>3</sup> СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург

онной терапией. Наибольшее распространение получила схема «7+3», в которой разовая доза Ara-C составляет 100–200 мг/м<sup>2</sup>, а в качестве антрациклинов используется даунорубин в разовой дозе 45–60 мг/м<sup>2</sup> или идарубин в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> на 1 введение. Для усиления противолейкозного действия к схемам часто добавляют другие цитостатические препараты, нередко увеличивают разовую дозу Ara-C до 1 г/м<sup>2</sup> и более [4, 5].

Значительные трудности в выборе интенсивности химиотерапии (ХТ) возникают при ОМЛ у лиц 60 лет и старше. Это вызвано наличием неблагоприятных факторов, связанных с лейкозом и соматическим статусом больного.

Известно различие биологического фенотипа лейкозных клеток у молодых и пожилых больных. У пациентов старшего возраста развитию ОМЛ часто предшествуют миелодиспластический синдром или другие миелоидные опухоли. С возрастом уменьшается частота сбалансированных хромосомных aberrаций и увеличиваются случаи с неблагоприятными нарушениями кариотипа, включая повреждения хромосом 5 и/или 7, комплексный и моносомный кариотип [6, 7]. Это сопровождается снижением чувствительности бластных клеток к цитостатическим препаратам и, как следствие, приводит к ухудшению результатов лечения [8].

С другой стороны, неблагоприятный соматический статус и увеличение количества сопутствующих заболеваний обуславливают высокий уровень летальности, непосредственно не связанной с лейкозом [9–12].

Указанные выше факторы служат поводом для отказа от проведения стандартных индукционных курсов пожилым больным ОМЛ, особенно старше 65–70 лет, чему нередко способствует решение самого пациента и/или его родственников.

Вместе с тем во многих гематологических центрах для лечения больных старшего возраста предпочтение отдается интенсивной ХТ с введением Ara-C и даунорубина в дозах, часто превышающих стандартные [13, 14]. Немаловажное значение при этом имеет не столько обеспеченность медикаментами и компонентами крови, сколько сложившаяся традиция, позволяющая более тщательно отбирать больных для агрессивных индукционных курсов [3, 15].

В то же время несоответствие интенсивности лечебного пособия соматическому статусу пациента и прогностическому варианту заболевания может стать причиной неудачи лечения пожилых больных ОМЛ [16]. Так, если интенсификация терапии существенно улучшает выживаемость больных старше 60 лет, у которых установлен один из вариантов CBF (core binding factor) ОМЛ [9], то назначение интенсивной ХТ признано нецелесообразным при обнаружении неблагоприятных хромосомных aberrаций [17].

Принимая во внимание влияние кариотипа, сопутствующих заболеваний и соматического статуса на результаты лечения [9, 12, 17], а также учитывая гетерогенность популяции пожилых больных старше 60 лет, в трех гематологических центрах г. Санкт-Петербурга было инициировано наблюдательное исследование, целью которого было установить причины назначения различных вариантов лечения пожилым больным ОМЛ. Дополнительно предполагалось изучить клиническую характеристику больных, для которых был выбран тот

или иной вариант лечебного пособия, и оценить эффективность терапии.

Результаты исследования планируется использовать для разработки протокола обследования и алгоритма лечения больных ОМЛ старше 60 лет, а также проектирования клинических исследований по оптимизации лечения пожилых пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было запланировано и проведено в период с января по декабрь 2011 г.

Для достижения поставленной цели была разработана анкета, включающая 16 пунктов, заполнение которых осуществлялось в три этапа. При диагностике заболевания лечащему врачу необходимо было указать вариант ОМЛ и результаты цитогенетического исследования, оценить соматический статус больного и рассчитать индекс коморбидности, отметить причины, побудившие выбрать один из вариантов терапии. В дальнейшем регистрировался факт проведения или не проведения намеченного лечения, а также исход заболевания во временных границах исследования, т. е. до 31 декабря 2011 г.

Условиями заполнения анкеты были возраст 60 лет и старше и диагноз ОМЛ *de novo*, установленный по критериям классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [18], за исключением острого промиелоцитарного лейкоза.

В анкете не были предусмотрены пункты, отражающие характер и тяжесть осложнений при проведении противоопухолевой терапии, вид лечения после первого курса, объем и интенсивность сопроводительной терапии, причину смерти больного.

Анализ цитологических препаратов крови и гистологических костного мозга, а также изучение иммунофенотипа бластных клеток осуществлялись в локальных лабораториях. Обязательным был дифференцированный подсчет не менее 500 клеток в миелограмме. Экспертная оценка препаратов не проводилась.

Цитогенетическое исследование было выполнено в молекулярно-генетической лаборатории ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

При решении вопроса о выборе лечебной тактики не допускалось вмешательство внешних консультантов.

Для анализа результатов индукционной терапии больные были распределены в четыре группы.

В **группе стандартной химиотерапии** были запланированы курсы «7+3» или «5+2».

Лечение малыми дозами Ara-C или азациитидином относили к **терапии низкой интенсивности**.

Больные, получавшие меркаптопурин или гидроксимочевину, составили **группу сдерживающего лечения**. Пациенты, которым по разным причинам не удалось начать запланированную стандартную индукционную ХТ и терапию низкой интенсивности, в последующем получали меркаптопурин или гидроксимочевину. Тем не менее в группу сдерживающего лечения были включены только те больные, которым исходно был запланирован данный вид терапии.

Больные, которым, по мнению лечащего врача, из-за тяжести соматического статуса, отягощенности сопутствующими заболеваниями, глубокой цитопении и выраженных отклонений в биохимических показателях крови не представлялось возможным начать противоопухолевое

лечение в течение ближайших 7–14 дней после установления диагноза, составили **группу поддерживающей терапии**. Пациенты данной группы получали компоненты крови, антибактериальную и симптоматическую терапию.

Соматический статус оценивали по шкале ECOG. Индекс коморбидности рассчитывали по шкале НСТ-С1 [19].

Летальный исход в течение 28 дней от начала лечения расценивали как смерть в ранний срок [11].

Для статистического анализа были использованы стандартные методы. Общую выживаемость рассчитывали со дня диагностики ОМЛ. Различия между отдельными показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При первичной обработке данных в большинстве анкет было обнаружено отсутствие тех или иных сведений. По этой причине для окончательного анализа были отобраны анкеты, содержащие информацию о возрасте, соматическом статусе и сопутствующих заболеваниях у больного, запланированной и фактически проведенной терапии, а также судьбе больного в период исследования. Не рассматривались анкеты больных, у которых количество миелобластов в аспирате костного мозга было менее 20 %.

В итоге из 72 заполненных анкет было отобрано 50.

Среди больных были 31 женщина и 19 мужчин в возрасте 60–86 лет (медиана 71,5 года).

Распределение больных по возрастным группам 60–65, 66–70, 71–75, 76–80 и более 80 лет было следующим: 20, 22, 34, 16 и 8 % человек соответственно.

Наиболее часто диагностируемыми были варианты ОМЛ без и с созреванием (28,6 и 26,5 % соответственно). Остальные варианты были представлены отдельными наблюдениями.

Цитогенетическое исследование было проведено у 18 (36 %) из 50 пациентов, включенных в настоящий анализ. У 9 больных был обнаружен нормальный кариотип. Различные повреждения хромосом имели место у других 9 больных, в т. ч. множественные — у 4. Моносомный кариотип [20] не был выявлен ни у одного из обследованных пациентов.

Стандартные индукционные курсы ХТ и терапия низкой интенсивности были запланированы у 26 (52 %) и 11 (22 %) больных соответственно. Сдерживающее лечение гидроксимочевинной и меркаптопурином было назначено 4 (8 %) пациентам, 9 (18 %) больных получали поддерживающую (только симптоматическую) терапию.

Учитывая небольшое число больных, получавших сдерживающую терапию, результаты данной группы были изъяты из последующего анализа.

Медиана возраста больных, которым предполагалось проведение стандартной ХТ, одного из вариантов терапии низкой интенсивности и поддерживающее лечение, составила 69,5, 75,0 и 73,5 года соответственно (табл. 1). Различие было статистически значимым ( $p = 0,007$ ) и обусловлено разницей возраста больных, которым планировалась стандартная ХТ, кандидатов на терапию низкой интенсивности ( $p = 0,005$ ) и без специального лечения ( $p = 0,022$ ). Возраст больных двух последних групп не различался ( $p = 0,321$ ). Установлена корреляция возраста больных с интенсивностью противоопухолевой терапии или ее отсутствием:  $r = 0,433$ ;  $p = 0,002$ .

Согласно данным анкет больных ОМЛ, основанием для планирования курсов «7+3» и «5+2» послужили традиция, сложившаяся в гематологическом центре (указано во всех анкетах), возраст (19 анкет), соматический статус (18 анкет) и сопутствующие заболевания (10 анкет).

Вместе с тем стандартная ХТ была проведена только 21 (80,8 %) из 26 больных, которым она была запланирована. Причиной этому стала смерть 5 больных в течение 6–15 дней после госпитализации.

Критериями для назначения ХТ низкой интенсивности 11 больным ОМЛ были традиция гематологического центра (указано во всех анкетах), возраст (10 анкет), соматический статус (10 анкет) и сопутствующие заболевания (8 анкет). Из этой группы запланированную ХТ низкой интенсивности не удалось начать у 4 (36,4 %) больных, умерших через 13–30 дней после госпитализации.

Таким образом, основной мотивацией активного лечения пожилых больных ОМЛ была традиция гематологического центра (100 %). Значение других факторов было следующим: возраст — 78,4 %, соматический статус — 75,7 % и сопутствующие заболевания — 48,6 %.

Учитывая влияние соматического статуса и сопутствующих заболеваний на выбор интенсивности терапии, были проанализированы значения этих показателей. Соматический статус больных, которым была запланирована стандартная ХТ и терапия низкой интенсивности, а также получавших поддерживающее лечение, составил 2, 2 и 3 балла (медианы) соответственно ( $p = 0,005$ ) (см. табл. 1). Выявлена корреляция между соматическим статусом и интенсивностью специальной (противоопухолевой) терапии:  $r = 0,349$ ;  $p = 0,017$ .

В то же время не было обнаружено статистически значимых различий в показателях индекса коморбидности, который был одинаковым в анализируемых группах и составил 2 (медиана) ( $p = 0,692$ ).

Запланированная терапия была проведена 28 из 37 больных. Стандартную ХТ получил 21 пациент. Терапия низкой интенсивности была назначена в 7 случаях: 3 больным — малые дозы Ara-C и 4 — азациитидин.

**Таблица 1.** Характеристика больных и результаты терапии

Показатель	Терапия низкой интенсивности	Стандартная ХТ	Поддерживающее лечение	$p$
	Запланированная			
Больные, $n$	11	26	9	
Медиана (диапазон) возраста, годы	75 (60–83)	69,5 (61–79)	73,5 (69–86)	0,007
Статус по ECOG (медиана), баллы	2	2	3	0,005
Индекс коморбидности (медиана), баллы	2	2	2	0,692
	Проведенная			
Больные, $n$ (%)	7 (63,6)	21 (80,8)	9 (100)	
Медиана выживаемости, дни	43	16	6	0,055
Ранняя летальность, $n$ (%)	3 (42,9)	17 (81,0)	—	

Медиана общей выживаемости в группах терапии низкой интенсивности, стандартной ХТ, а также поддерживающего лечения составила 43, 16 и 6 дней соответственно ( $p = 0,055$ ) (рис. 1). Различие показателей выживаемости двух последних групп было статистически незначимым ( $p = 0,105$ ).

Проведение терапии низкой интенсивности сопровождалось улучшением показателей выживаемости в сравнении с двумя другими вариантами лечебного пособия ( $p = 0,023$  и  $p = 0,014$  соответственно). Данный феномен был обусловлен применением азациитидина. Медиана выживаемости в этой группе составила 150 vs 36 дней при назначении малых доз Ага-С.

Одной из причин неудовлетворительных результатов следует считать летальность больных в первые 28 дней от начала терапии. Ранняя смертность в группах стандартной ХТ и терапии низкой интенсивности составила 81,0 и 42,9% соответственно. Смерть больных, получавших поддерживающую (только симптоматическую) терапию, наступила через 1–17 дней после госпитализации.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность проблемы лечения пожилых больных ОМЛ обусловлена резким увеличением заболеваемости после 60 лет [21, 22]. Данная проблема имеет и социальное значение, учитывая неоднородность категории пожилых больных. Существенно различается соматический статус больных моложе и старше 70 лет. Большинство пациентов в возрасте 60–70 лет занимаются трудовой деятельностью и принимают непосредственное участие в социальной жизни общества. Среди больных старшей возрастной группы нередко случаи несоответствия паспортного и биологического возраста.

В отличие от молодых больных, терапия у которых строится по единому принципу, лечение пожилых больных ОМЛ невозможно унифицировать. С возрастом увеличивается количество хронических заболеваний, ухудшается функциональное состояние сердца, печени и почек, снижается общесоматический статус, что нередко обуславливает инвалидизацию больного ко времени диагностики ОМЛ. Это служит поводом для снижения интенсивности лечения вплоть до назначения препаратов, оказывающих

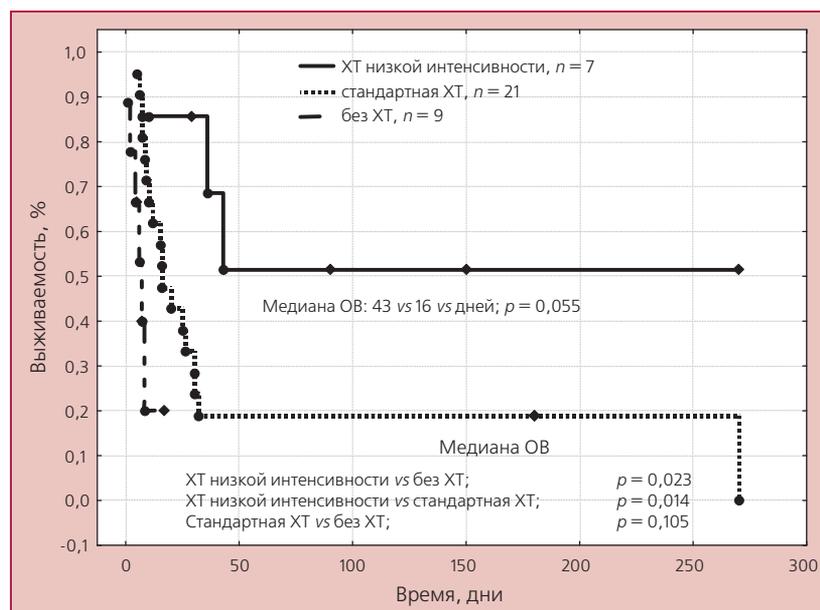
сдерживающее действие на лейкозный клон, и/или проведения только симптоматической (поддерживающей) терапии, которая подразумевает в т. ч. переливание компонентов крови для сохранения приемлемого качества жизни. Последний вариант лечения получают до 70% больных ОМЛ старшего возраста [3, 23].

Во многих случаях методом выбора для пожилых больных остается терапия низкой интенсивности, в частности курсы малыми дозами Ага-С. Основанием для ее широкого применения послужили результаты исследования, проведенного А. Burnett и соавт, в котором было установлено увеличение частоты полных ремиссий (ПР) и показателей общей выживаемости при подкожном введении Ага-С по 20 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней в сравнении с гидроксимочевинной [24].

Наряду с этим длительный срок достижения ПР (медиана 114 дней), зависимость показателей выживаемости от характера ответа, а также неэффективность малых доз Ага-С при неудовлетворительном соматическом статусе больного и неблагоприятных вариантах кариотипа заставляют искать новые подходы к лечению пожилых пациентов.

Перспективными для пожилых больных ОМЛ представляются гипометилирующие препараты, в частности азациитидин. Привлекательное свойство азациитидина заключается в его способности увеличивать показатели выживаемости у пожилых больных ОМЛ с неблагоприятными хромосомными aberrациями [25], даже когда не удается достичь ПР [26–28]. При этом, если долгосрочная выживаемость больных, получавших азациитидин и стандартную ХТ, может не различаться [29], то частота и тяжесть токсических осложнений существенно ниже после терапии гипометилирующими препаратами [29, 30]. Более того, показатели выживаемости больных ОМЛ существенно повышаются при назначении азациитидина в сравнении с малыми дозами Ага-С, что делает его почти незаменимым у пожилых пациентов с противопоказаниями к интенсивной цитостатической терапии [26, 30].

Наряду с этим по-прежнему сохраняется тенденция к интенсификации цитостатической терапии у пожилых больных ОМЛ. Так, после курса «7+3» у 38–48% больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше достигается ПР [13].



**Рис. 1.** Общая выживаемость больных в группах химиотерапии (ХТ) низкой интенсивности, стандартной ХТ и поддерживающего лечения (только симптоматического, без ХТ)

Вместе с тем увеличение частоты ПР при использовании стандартных курсов ХТ сопровождается высоким уровнем ранней летальности и не всегда приводит к улучшению показателей выживаемости [2, 13]. Тем не менее предпринимаются попытки эскалации разовых доз Ага-С и даунорубицина в индукционных схемах. Установлено повышение эффективности терапии у больных 60–65 лет при назначении даунорубицина в дозе 90 мг/м<sup>2</sup> на 1 введение [14].

В то же время высокий уровень ранней летальности при использовании высоких доз Ага-С позволил Н. Kantarjian и соавт. сделать заключение о нецелесообразности применения интенсивных курсов для лечения больных ОМЛ в возрасте 70 лет и старше [9]. По мнению авторов, для того чтобы предлагаемый вариант ХТ был приемлем для лечения пожилых больных ОМЛ, необходимо наличие следующих критериев: 8-недельная летальность менее 10–20 %, ПР > 40 % и 3-летняя выживаемость не менее 10 %. Как было показано М. Agellano и соавт., такие критерии вполне возможны при назначении Ага-С 2 г/м<sup>2</sup>/сут в течение 6 дней и даунорубицина 45 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 3 дней. Из 59 больных в возрасте 60–86 лет ПР была достигнута у 69 %. В первые 30 дней умерло 10 % больных, а медиана выживаемости составила 15,3 и 27 мес. в случае достижения ПР [13]. Тем не менее вопрос об интенсивности терапии у больных ОМЛ старше 60 лет остается дискуссионным [2, 3, 9, 12, 15, 17, 24].

Из результатов проведенного наблюдательного исследования значительный интерес представляют следующие данные.

Во-первых, не всем больным было выполнено цитогенетическое исследование. Ранее было установлено, что общая выживаемость больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше не зависит от особенностей кариотипа [16]. Тем не менее цитогенетическое исследование считается обязательным элементом обследования всех лиц с подозрением на ОМЛ. Наличие неблагоприятных вариантов кариотипа у больных старше 70 лет достаточно для отказа от последующей цитостатической терапии независимо от других характеризующих болезнь и пациента параметров [17]. Напротив, попытка активного лечения больных с транслокацией t(8;21) и инверсией хромосомы 16 может существенно продлить жизнь [9], хотя вероятность обнаружения указанных aberrаций с возрастом снижается [7], когда определяющим в выборе интенсивности лечения становится не вариант кариотипа, а соматический статус.

Во-вторых, для лечения пожилых больных ОМЛ используются стандартные индукционные курсы, ХТ низкой интенсивности, сдерживающая терапия или только поддерживающее лечение. Особого внимания заслуживает назначение курсов «7+3» и «5+2» с целью индукции. Данный вид ХТ был запланирован у половины больных, включенных в исследование.

Основным мотивом при выборе варианта лечебного пособия была традиция, сложившаяся в каждом центре. Данные статистического анализа позволяют констатировать, что в ее основе лежит оценка возраста и соматического статуса. Больные, которым была запланирована стандартная ХТ, были моложе кандидатов на ХТ низкой интенсивности и поддерживающую (только симптоматическую) терапию.

Как показала настоящая работа, запланированное лечение удалось реализовать не у всех больных. Данный факт в совокупности с высоким уровнем ранней смерт-

ности мог быть результатом отягощенного анамнеза у больных пожилого возраста. Однако различий в индексе коморбидности обнаружено не было.

Это расходится с данными Шведского регистра пациентов с острыми лейкозами о снижении уровня ранней смертности в случае интенсификации лечения основной части пожилых больных ОМЛ [3, 15, 21].

Следует предположить, что причиной неудовлетворительных результатов лечения пожилых больных была недооценка риска летального исхода.

В M.D. Anderson Cancer Center при анализе историй болезни 446 пациентов с ОМЛ были установлены факторы, связанные с летальным исходом в течение первых 8 нед. Это возраст 75 лет и старше, статус по шкале ECOG  $\geq 2$  баллов, комплексный кариотип, лечение в палатах без ламинарного потока воздуха, концентрация креатинина в сыворотке более 1,3 мг/дл и указание в анамнезе на предшествующее в течение 12 мес. и более онкогематологическое заболевание. По количеству отрицательных признаков (отсутствуют, 1–2 или  $\geq 3$ ) удается объединить больных в группы с прогнозируемой ранней летальностью 10, 27 и 60 % соответственно [9]. Значение возраста, общего статуса, комплексного кариотипа и концентрации креатинина было подтверждено в последующем исследовании [11]. При этом нахождение больного в палате с ламинарным потоком воздуха по-прежнему остается важным условием успешной цитостатической терапии.

Таким образом, вероятность того, что пожилой больной перенесет начальный этап противоопухолевого лечения, определяется не одним или двумя факторами, а совокупностью параметров, характеризующих пациента, болезнь и условия лечения [9, 10, 31].

Вместе с тем прогностическое значение возраста остается неопределенным. Так, D. Valcarcel и соавт. показали, что возраст 50 лет и старше в сочетании с концентрацией креатинина сыворотки более 1,2 мг/дл и лейкоцитозом более  $100,0 \times 10^9$ /л свидетельствуют о риске ранней смертности после курсов стандартной ХТ [32]. В то же время R. Walter и соавт. отметили, что если при многофакторном анализе исключить возраст, то это не отразится на расчетных показателях ранней смертности [11].

Возможно, значение возраста опосредовано увеличением частоты неблагоприятных клинических и лабораторных параметров. Следовательно, при выборе интенсивности терапевтического пособия пожилым больным ОМЛ необходимо оценивать множество показателей, включая уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, фибриноген, лактатдегидрогеназу, характер молекулярно-генетических повреждений и сопутствующие заболевания [11, 12, 31]. Такой подход оправдан тем, что в отличие от молодых больных, удлинение интервала от диагностики ОМЛ до начала ХТ не снижает эффективность лечения [33]. Этот период может быть использован для коррекции анемии, купирования геморрагического синдрома, лечения инфекционных осложнений и улучшения общего статуса.

Результаты проведенного исследования подтверждают, что манипулирование только показателями возраста, общего статуса и сопутствующих заболеваний недостаточно для определения варианта терапии больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше. Иллюстрацией является отсутствие различия медианы выживаемости в группах больных, получавших стандартную ХТ и поддерживающее, т. е. только симптоматическое, лечение.

Небольшое число наблюдений и значительная вариабельность возраста больных не позволяют сделать заключение об эффективности отдельных видов терапии. Вместе с тем очевидно преимущество по показателям выживаемости больных из группы терапии низкой интенсивности (лечение малыми дозами Ага-С или азациитидином). Эти данные служат поводом для углубленного изучения гипометилирующих препаратов у пожилых больных ОМЛ. Ранее в исследовании AZA-001 было установлено клиническое преимущество азациитидина перед малыми дозами Ага-С у больных с миелодиспластическим синдромом высокого риска и ОМЛ с 20–30 % бластных клеток в костном мозге [28–30]. Не менее привлекательной представляется возможность повысить эффективность терапии низкой интенсивности путем комбинации с другими препаратами, усиливающими противолейкозное действие [34–36].

Таким образом, выбор терапевтического пособия пожилым больным ОМЛ должен быть аргументирован результатами всестороннего анализа, позволяющего оценить состояние пациента, биологический фенотип болезни, риск ранней смерти, санитарно-гигиенические условия лечения и обеспеченность компонентами крови. Соблюдение данных рекомендаций позволит упростить решение вопроса об интенсивности лечения и повысить эффективность терапии у больных ОМЛ старшей возрастной группы путем снижения ранней летальности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Walter R.B., Kantarjian H.M., Huang X. et al. 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: 1766–71.
2. Roboz G.J., Wissa U., Ritchie E.K. et al. Are low-intensity induction strategies better for older patients with acute myeloid leukemia? *Leuk. Res.* 2012; 36: 407–12.
3. Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish acute leukemia registry. *Clin. Lymph. Myeloma Leuk.* 2011; 11: 54–9.
4. Lowenberg B., Pabst T., Vellenga E. et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1027–36.
5. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., Ravandi F. et al. Outcomes of patients with newly-diagnosed acute myeloid leukemia over the last 5 decades at M.D. Anderson Cancer Center. *Blood* 2011; 118: abstract 2606.
6. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С. и др. Сравнительный анализ кариотипа пожилых больных миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом. *Клин. онкогематол.* 2010; 2: 114–8.
7. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М. и др. Возрастные особенности кариотипа больных острым миелоидным лейкозом. *Тер. арх.* 2011; 1: 51–5.
8. Ahn H.K., Jang J.H., Kim K. et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia predicts adverse treatment outcome and associates with high functional multidrug resistance activity. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 37–41.
9. Kantarjian H., Ravandi F., O'Brien S. et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116: 4422–9.
10. Kantarjian H., O'Brien S., Cortes J. et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006; 106: 1090–8.
11. Walter R.B., Othus M., Borthakur G. et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4417–23.
12. Giles F.J., Borthakur G., Ravandi F. et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br. J. Hematol.* 2007; 136: 624–7.
13. Arellano M., Winton E., Pan L. et al. High-dose cytarabine induction is well tolerated and active in patients with de novo acute myeloid leukemia older than 60 years. *Cancer* 2012; 118: 428–33.
14. Lowenberg B., Ossenkoppele G.J., van Putten W. et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1235–48.
15. Juliusson G., Billstrom R., Gruber A. et al. Attitude towards remission induction for elderly patients with acute myeloid leukemia influences survival. *Leukemia* 2006; 20: 42–7.
16. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С. и др. Возраст и кариотип — факторы риска у больных первичным острым миелоидным лейкозом. *Клин. онкогематол.* 2010; 4: 359–64.
17. Knipp S., Hildebrand B., Kunden A. et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged > 60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer* 2007; 110: 345–52.
18. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2008; 114: 937–51.
19. Sorror M.L., Maris M.B., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic SCT. *Blood* 2005; 106: 2912–9.
20. Breems D.A., Lowenberg B. Acute myeloid leukemia with monosomal karyotype at the far end of the unfavorable prognostic spectrum. *Haematologica* 2011; 96: 491–3.
21. Juliusson G., Antunovic P., Derolf A. et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009; 113: 4179–87.
22. Dores G.M., Devesa S.S., Curtis R.E. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood* 2012; 119: 34–43.
23. Menzin J., Lang K., Earle C.C. et al. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1597–603.
24. Burnett A.K., Milligan D., Prentice A.G. et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109: 1114–24.
25. Ravandi F., Issa J.P., Garcia-Manero G. et al. Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities. *Cancer* 2009; 115: 5746–51.
26. Fenaux P., Gattermann N., Seymour J.F. et al. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *Br. J. Hematol.* 2010; 149: 244–9.
27. Seymour J.F., Fenaux P., Silverman L.R. et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010; 76: 218–27.
28. Ilyzkov R., Thepot S., Achour B. et al. Azacitidine in MDS (including RAEB-t and CMML) in patients 80 years: results of the French ATU program. *Blood* 2009; 114: abstract 1773.
29. Serrano J., de la Fuente A., Bergua J. et al. 5-azacitidine versus intensive chemotherapy or BSC in elderly (> 60 years) acute myeloid leukemia patients. A retrospective analysis. *Blood* 2011; 118: abstract 2612.
30. Fenaux P., Multi G.J., Hellstrom-Lindberg E. et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 28: 562–9.
31. Krug U., Rolig C., Koschmieder A. et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* 2010; 376: 2000–8.
32. Valcarcel D., Montesinos P., Sanchez-Ortega I. et al. A scoring system to predict the risk of death during induction with anthracycline plus cytarabine-based chemotherapy in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Cancer* 2012; 118: 410–7.
33. Sekeres M.A., Elson P., Kalaycio M.E. et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009; 113: 28–36.
34. Bermudez A., Perez-Vazquez G., Insunza A. et al. GLAGIDA-lite is an effective regimen for patients between 70 and 80 years with acute myeloid leukemia or refractory anemia with excess blasts-2 and is feasible as outpatient treatment. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 42–4.
35. 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 syndrome. *Blood* 2008; 112: 1638–45.
36. Kantarjian H.M., Giles F.J., Greenberg P.L. et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. *Blood* 2010; 116: 3163–70.