



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **62374** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ ПРИ ПРИЗНАЧЕННІ ЛІКУВАННЯ ЗА ПРОГРАМОЮ FLAG У ПЕРШОМУ ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ**

1

2

(21) u201101378

(22) 07.02.2011

(24) 25.08.2011

(46) 25.08.2011, Бюл.№ 16, 2011 р.

(72) ТРЕТЯК НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА, ГОРЯІНОВА НАДІЯ ВАЛЕРІЇВНА, КИСЕЛЬОВА ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА, КОВАЛЬ АЛЬВІНА ІВАНІВНА, ВАКУЛЬЧУК ОЛЕКСАНДР МАКАРОВИЧ, МИРОНОВА ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗИОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб прогнозування перебігу гострої мієлоїдної лейкемії при призначенні лікування за програмою FLAG у першому гострому періоді, що

включає забір у хворих периферичної крові, сироватки крові, кісткового мозку та трепанобіоптату клубової кістки, який **відрізняється** тим, що у пацієнтів додатково визначають комплекс прогностичних ознак: ферментативних (рівень тимідинкінази у сироватці крові більше 20,0 Од/л), цитогенетичних (гіперплоїдний каріотип, аномалії 7 хромосом або комбіновані зміни 5 та 7 хромосом), лабораторно-клінічних (гіперлейкоцитоз більше $30 \times 10^9/\text{л}$), гістоморфологічних (надмірно підвищений ступінь резорбції кісткової тканини), при наявності одного з них, або їх довільних комбінацій, пацієнтам призначають лікування за протоколом FLAG.

Корисна модель належить до медицини і може бути використана в гематології при лікуванні хворих на гострі мієлоїдні лейкемії (ГМЛ) в період індукції ремісії за допомогою програми FLAG.

Стандартною (базисною) схемою індукційного лікування при ГМЛ є протокол «7+3». При застосуванні цієї схеми середній відсоток повних клініко-гематологічних ремісій, за даними різних досліджень, не перевищує 64 %, а найчастіше складає 40-50 %. Після двох курсів неефективної терапії за схемою «7+3» констатується первинна резистентність до ХТ (хіміотерапії) і пацієнт переводиться на лікування із застосуванням високодозового цитарабіну (Ага-С), найчастіше за схемою FLAG, що дозволяє отримати ремісію в 60-74 % випадків [1]. Але, враховуючи те, що більшість хворих на ГМЛ - це пацієнти, переважно старші за 40 років, які вже мають ті чи інші соматичні розлади, попередня терапія антрацикліновими антибіотиками залишає негативні наслідки у вигляді кардіо- та гепатотоксичного впливу, що унеможлиблює проведення необхідної адекватної терапії.

Для покращення результатів індукції ремісії ведеться дослідження альтернативних (відносно до стандартної) хіміотерапевтичних агентів та інтенсивніших режимів хіміотерапії, наприклад, за програмою FLAG, яка широко використовується для лікування рецидивів та резистентних форм ГМЛ. Результати такої терапії є досить оптимістичними, але дуже різняться за критеріями включення хворих в лікування [2-6].

Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є впровадження у практичну медицину критеріїв прогнозу перебігу захворювання, на підставі яких можна формувати групи ризику та призначати у відповідності до цих груп адекватну хіміотерапію.

Найбільш близьким аналогом є спосіб прогнозування перебігу гострої лейкемії, який включає забір крові у хворого на гостру лейкемію і визначення у сироватці крові рівня тимідинкінази (ТК), на підставі значення якої прогнозують перебіг гострої лейкемії [7].

Недоліком описаного способу є те, що він не враховує інші чинники негативного прогнозу перебігу ГМЛ (цитогенетичні, лабораторно-клінічні, гістоморфологічні), а також не дозволяє визначитися із оптимальною схемою індукції ремісії у даній категорії пацієнтів.

Задачею корисної моделі є застосування додаткових критеріїв прогнозування перебігу ГМЛ, на підставі яких можна встановити показання та протипоказання до призначення лікування за програмою FLAG у першому гострому періоді.

Для вирішення задачі хворим до початку лікування проводиться забір та дослідження кісткового мозку, периферичної крові, трепанобіоптату клубової кістки, сироватки крові, і, у разі виявлення хоча б одного з додаткових чинників несприятливого прогнозу: ферментативних (рівень ТК у сироватці крові, кісткового мозку та трепанобіоптату клубової кістки, який відрізняється тим, що у пацієнтів додатково визначають комплекс прогностичних ознак: ферментативних (рівень тимідинкінази у сироватці крові більше 20,0 Од/л), цитогенетичних (гіперплоїдний каріотип, аномалії 7 хромосом або комбіновані зміни 5 та 7 хромосом), лабораторно-клінічних (гіперлейкоцитоз більше $30 \times 10^9/\text{л}$), гістоморфологічних (надмірно підвищений ступінь резорбції кісткової тканини), при наявності одного з них, або їх довільних комбінацій, пацієнтам призначають лікування за протоколом FLAG.

Для вирішення задачі хворим до початку лікування проводиться забір та дослідження кісткового мозку, периферичної крові, трепанобіоптату клубової кістки, сироватки крові, і, у разі виявлення хоча б одного з додаткових чинників несприятливого прогнозу: ферментативних (рівень ТК у сироватці крові, кісткового мозку та трепанобіоптату клубової кістки, який відрізняється тим, що у пацієнтів додатково визначають комплекс прогностичних ознак: ферментативних (рівень тимідинкінази у сироватці крові більше 20,0 Од/л), цитогенетичних (гіперплоїдний каріотип, аномалії 7 хромосом або комбіновані зміни 5 та 7 хромосом), лабораторно-клінічних (гіперлейкоцитоз більше $30 \times 10^9/\text{л}$), гістоморфологічних (надмірно підвищений ступінь резорбції кісткової тканини), при наявності одного з них, або їх довільних комбінацій, пацієнтам призначають лікування за протоколом FLAG.

(13) **U**
(11) **62374**
(19) **UA**

ватці крові більше 20,0 Од/л), цитогенетичних (гіперплоїдний каріотип, аномалії 7 хромосом або комбіновані зміни 5 та 7 хромосом), лабораторно-клінічних (гіперлейкоцитоз більше $30 \times 10^9/\text{л}$), гістоморфологічних (надмірно підвищений ступінь резорбції кісткової тканини), або їх довільних комбінацій, пацієнтам призначається лікування за протоколом FLAG.

Приклад 1.

Хвора Б., 37 років. Діагноз ГМЛ, М2 встановлено у травні 2005 року. Вміст ТК у сироватці крові на момент встановлення діагнозу складав 267 Од/л, що свідчило про негативний прогноз перебігу захворювання. Пацієнтка почала лікування за стандартним протоколом «7+3», після проведення 4 курсів ремісії не було досягнуто, лейкоз було визнано рефрактерним.

Приклад 2.

Хворий Л., 21 рік. Діагноз ГМЛ, М4 встановлено у лютому 2007 року. При лабораторному дослідженні визначено, що кількість лейкоцитів у периферичній крові пацієнта на момент початку захворювання була 138×10^9 , у хворого було виявлено комбіновані зміни 5 та 7 хромосом при цитогенетичному дослідженні, надмірно підвищений ступінь резорбції кісткової тканини. Призначення стандартної хіміотерапії за протоколом «7+3» виявилось неефективним, пацієнт загинув після першого індукційного курсу в результаті крововиливу у мозок.

Приклад 3.

Хворий Л., 48 років. Діагноз ГМЛ, М5 встановлено у січні 2009. Вміст ТК у сироватці крові на момент встановлення діагнозу був 55 Од/л, кількість лейкоцитів периферичної крові $90 \times 10^9/\text{л}$, надмірно підвищений ступінь резорбції кісткової тканини. Хворому призначено лікування за стандартною рекомендованою схемою індукції ремісії за протоколом «7+3». Після проведення 4 курсів поліхіміотерапії за означеним протоколом ремісії досягти не вдалося, хворий загинув.

Таким чином, у хворих, у яких виявлені окремі додаткові чинники несприятливого перебігу ГМЛ або їх довільні комбінації, лікування за стандартною схемою «7+3» є неефективним.

Приклад 4.

Хворий А., 48 років. Діагноз ГМЛ, М5 встановлено у серпні 2009. Вміст ТК у сироватці крові пацієнта становив 140 Од/л, кількість лейкоцитів - 88×10^9 , не було виявлено патологічних змін каріотипу та підвищеної резорбції кісткової тканини. Враховуючи наявність у пацієнта двох несприятливих ознак перебігу захворювання, йому було призначено терапію за протоколом FLAG, після двох циклів індукційної терапії було досягнуто клініко-гематологічної ремісії.

Приклад 5.

Хвора З., 34 роки. Діагноз ГМЛ, М2 встановлено у липні 2009 року. Вміст ТК у сироватці крові на початок захворювання складав 48 Од/л, кількість лейкоцитів становила $106 \times 10^9/\text{л}$, спостерігався

надмірно виразний ступінь резорбції кісткової тканини та гіперплоїдний каріотип. Хворій призначили лікування за протоколом FLAG, оскільки було виявлено декілька вищезначених факторів негативного прогнозу перебігу захворювання. Після проведення 2-х курсів терапії за протоколом пацієнтка знаходиться у стані клініко-гематологічної ремісії, яка триває протягом 13 місяців.

Таким чином, індукційну терапію за протоколом FLAG у пацієнтів із ГМЛ доцільно призначати у разі встановлення у них таких окремих чинників несприятливого прогнозу або їх довільних комбінацій: ферментативних (рівень ТК у сироватці крові більше 20,0 Од/л), цитогенетичних (гіперплоїдний каріотип, аномалії 7 хромосом або комбіновані зміни 5 та 7 хромосом), лабораторно-клінічних (гіперлейкоцитоз більше $30 \times 10^9/\text{л}$), гістоморфологічних (надмірно виразний ступінь резорбції кісткової тканини). Проведення терапії за протоколом FLAG у першому гострому періоді ГМЛ покращує безпосередні та віддалені результати лікування, зменшує загальну токсичність хіміотерапії за рахунок зменшення тривалості лікування та кількості циклів поліхіміотерапії, що позитивно впливає на якість та тривалість життя хворих.

Перелік посилань:

1. Clavio, M. First line therapy with fludarabine combinations in 42 patients with either myelodysplastic syndrome or therapy related acute myeloid leukemia / S. Gatto, G. Beltrami // *Leukemia. Lymphoma.* - 2001. - № 40. - P. 305-313.

2. Применение флударабинсодержащих протоколов химиотерапии в лечении резистентных форм острой миелобластной лейкемии / Н.Н. Третьяк, Н.В. Горяинова, О.В. Басова [та ін.] // *Онкология.* - 2007. - № 3 (Т. 9). - с. 274-277.

3. Третьяк, Н.М. Досягнення та перспективи оптимізації лікування гострої промієлоцитарної лейкемії // Н.В. Горяинова, С.Ю. Калініна // *Український науково-медичний молодіжний журнал* - 2007. - № 1-2. - с. 94-96.

4. Adkins, J.C. Fludarabine. An update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies / D.H. Peters, A. Markham // *Drugs.* - 1997. - № 53. - P. 1005-1037.

5. Hagop, Kantarjian. New Therapeutic Strategies in Acute Myeloid Leukemia / Deborah Thomas, Elihu Estey // *Leukemia.* - 2002. - Vol. 7, № 2. - P. 203-209.

6. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial / D.W. Milligan, K. Wheatley, T. Littlewood [et al.] // *Blood.* - 2006. - Vol. 107. - P. 4614-4622.

7. Пат. № 64664 UA 7A61B5/145, C12N15/54. Спосіб прогнозування перебігу гострої лейкемії Н.М. Третьяк, Н.В. Горяинова. О.В. Миронова.-№ 20031211034; Заявл. 04.12.2003; Опублік. 16.022004; Бюл. № 2.

