DOI 10.31718/2077-1096.19.2.44
УДК 616.155.392:615.28

Лиманець Т.В.

ОЦІНКА МІЄЛОТОКСИЧНОСТІ ІНДУКЦІЙНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ МІЄЛОБЛАСТНІ ЛЕЙКЕМІЇ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Гематологічна токсичність цитостатичних препаратів є одним із основних ускладнень індукційної хіміотерапії гострих мієлобластних лейкемій та займає перше місце серед причин смертності хворих на цьому етапі лікування. Мета – дослідити характер та частоту розвитку мієлотоксичності у хворих на гострі мієлобластні лейкемії в динаміці стандартної індукційної хіміотерапії. Матеріали і методи. У дослідження було включено 39 пацієнтів із вперше виявленою гострою мієлобластною лейкемією, які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, із них 23 (59%) жінок та 16 (41%) чоловіків, середній вік хворих склав 58,5±7,69 років. Усі хворі отримували стандартні курси індукційної хіміотерапії «7+3» або «5+2». Хворим проводили загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та кількості тромбоцитів до початку хіміотерапії, на 7-й, 14-й та 28-й дні першого індукційного курсу. Ступінь мієлотоксичності оцінювали за шкалою токсичності Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версія 4.02. Результати дослідження. Мієлотоксичність хіміотерапії при лікуванні гострої мієлобластної лейкемії сягала найважчого 4 ступеню токсичності на 14-й день першого індукційного курсу у вигляді нейтропенії – у 22 (56,4%) хворих з розвитком фебрильної нейтропенії; тромбоцитопенії – у 11 (28,2%) з вираженим шкірним геморагічним синдромом та анемії – у 7 (17,9%) пацієнтів. Висновки. Стандартна індукційна хіміотерапія гострої мієлобластної лейкемії має високий ступінь токсичності, потребує постійного ретельного моніторингу гематологічних показників, супровідної терапії та часто призводить до відстрочення проведення чергового курсу лікування.

Ключові слова: гостра мієлобластна лейкемія, індукційна хіміотерапія, мієлотоксичність.

Стаття є фрагментом НДР «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0115U001087).

Вступ

Гостра мієлобластна лейкемія (ГМЛ) завжди дебютує синдромом пригнічення нормального кровотворення пухлинним процесом. Завдяки специфічному лікуванню за умов досягнення доброї відповіді вдається відновити роботу кісткового мозку [3, 4]. Проте, цитостатична мієлосупресія залишається найчастішим і найсуворішим побічним ефектом хіміотерапії (ХТ), її клінічним проявом є периферична панцитопенія. Спостерігається масове виснаження клітин-попередниць кісткового мозку, що призводить до розвитку нейтропенії, тромбоцитопенії та анемії [1, 5, 7].

Окрім кількісних порушень, у хворих на ГМЛ мають місце порушення функції нейтрофілів: міграції, хемотаксису, фагоцитозу, що більше ніж у 50% випадків призводить до розвитку тяжких інфекційно-запальних ускладнень, потенційно смертельних опортуністичних інфекцій [8]. Поява лихоманки у пацієнтів, які отримують хіміотерапію прямо пропорційна інтенсивності останньої. У більшості пацієнтів розвивається так звана фебрильна нейтропенія, що характеризується підвищенням температури тіла вище 38,3^{0}С при зниженні нейтрофілів у крові <1,0×10^9/л; або її двократне підвищення до 38,0^{0}С з інтервалом в одну годину при рівні нейтрофілів <0,5×10^9/л [2, 3, 6]. Тяжка фебрильна нейтропенія є одним із головних лімітуючих факторів проведення ХТ із дотриманням доз та режимів введення хіміопрепаратів, що значно знижує шанси хворих на досягнення стійкої ремісії.

Тромбоцитопенія із вираженим шкірно-вісцеральним геморагічним синдромом також може мати фатальні наслідки. Розвиток цитостатичної анемії може викликати значне погіршення якості життя пацієнтів, переносимості ХТ та перебігу наявних супутніх захворювань, особливо серцево-судинних. Загалом, розвиток мієлотоксичності у вигляді одного з вищеперерахованих синдромів, а частіше їх комбінації, зустрічається у 88% хворих на гемобластози під час проведення ХТ із максимальною депресією кровотворення на 7-10 день після введення останньої дози цитостатиків [2, 3].

Мета

Дослідити характер та частоту розвитку мієлотоксичності у хворих на гострі мієлобластні лейкемії в динаміці стандартної індукційної хіміотерапії.

Матеріали і метод

У дослідження було включено 39 пацієнтів із вперше виявленою ГМЛ, які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, із них 23 (59%) жінок та 16 (41%) чоловіків, середній вік хворих склав 58,5±7,69 років. Загальний стан, оцінений за ECOG становив I-II, за індексом Карновського – 60-80%. У структурі захворюваності на ГМЛ згідно FAB-класифікації виявлено: M_0 – гостра недиференційована лейкемія – 3 (7,7%); M_1 – гост-

ра мієлоїдна лейкемія без ознак дозрівання – 1 (2,6%); M_2 – гостра мієлоїдна лейкемія з ознаками дозрівання – у 7 (17,9%) хворих; M_3 – гостра промієлоцитарна лейкемія – у 2 (5,1%); M_4 – гостра мієломонобластна лейкемія – у 15 (38,5%); M_5 – гостра монобластна лейкемія – у 10 (25,6%), M_7 – гостра мегакаріоцитарна лейкемія – у 1 (2,6%) хворого.

Усі хворі отримували стандартні курси індукційної ХТ «7+3» або «5+2» з цитарабіном та ідарубіцином згідно наказу МОЗ України № 647 від 30.07.2010 року. Хворі на M_3-промієлоцитарний варіант ГМЛ додатково отримували весаноїд (трансретиноєву кислоту), M_4-мієломонобластний і M_5-монобластний – етопозид.

Усім хворим проводили загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та кількості тромбоцитів до початку ХТ, на 7-й, 14-й та 28-й дні першого індукційного курсу. Ступінь мієлотоксичності оцінювали за шкалою токсичності Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версія 4.02 (табл.1).

Дослідження схвалене локальною етичною комісією та усі пацієнти надали добровільну письмову згоду для участі у ньому.

Таблиця 1
Класифікація мієлотоксичності ХТ згідно шкали CTCAE 4.02

Ступінь токсичності	Кількість нейтрофілів, 10^9/л	Кількість тромбоцитів, 10^9/л	Рівень гемоглобіну, г/л
1 – легкий	НГН – 1,5	НГН – 75	НГН – 100
2 – середньої тяжкості	<1,5 – 1,0	<75 – 50	<100 – 80
3 – тяжкий	<1,0 – 0,5	<50 – 25	<80 – 65
4 – небезпечний для життя	<0,5	<25	<65

Примітка: НГН – нижня границя норми.

Результати дослідження та їх обговорення

Перед початком специфічного лікування у 13 (33,3%) хворих була зареєстрована метапластична нейтропенія 1 ступеню, у 21 (53,9%) – 2 ступеню і у 3 (7,7%) – 3 ступеню, у 2 (5,1%) хворих нейтропенії в дебюті ГМЛ не було (рис.1). На 7-й день ХТ у 12 (30,7%) хворих розвинулась нейтропенія 1 ступеню токсичності, у 20 (51,3%) – 2 ступеню, у 6 (15,4%) – 3 ступеню, у 1 (2,6%) – 4 ступеню. На 14-й день ХТ спостерігалось значне падіння кількості нейтрофілів у гемограмі обстежених пацієнтів: у 17 (43,6%) хворих мала місце нейтропенія 3 ступеню та у 22 (56,4%) – 4 ступеню. Фебрильна нейтропенія розвинулась у 38 (97,4%) пацієнтів в цей період спостереження. Призначались внутрішньовенні антибактеріальні препарати цефалоспоринового ряду у комплексі з амікацином, іміпенеми з ванкоміцином, протигрибкові та противірусні препарати. Відновлення кількості нейтрофілів у гемограмі спостерігалось у 30 (76,9%) хворих на 28-й день, у 7 (18%) – на 35-й і у 2 (5,1%) – на 42-й день лікування (рис.1).

Перед початком лікування тромбоцитопенія мала місце у 28 (71,8%) хворих: у 2 (5,1%) – 1 ступеню, у 18 (51,3%) – 2 ступеню, у 3 (7,7%) – 3 ступеню, у 5 (12,8%) – 4 ступеню тяжкості (рис.2). На 7-й день ХТ у 4 (10,3%) хворих тромбоцитопенія сягала 1 ступеню, у 21 (53,8%) – 2 ступеню, у 10 (25,6%) – 3 ступеню та у 4 (10,3%) – 4 ступеню з розвитком вираженого геморагічного синдрому в клініці. На 14-й день у 9 (23,1%) хворих розвинулась тромбоцитопенія 2 ступеню, у 19 (48,7%) – 3 ступеню, у 11 (28,2%) хворих – 4 ступеню. Проводилась замісна терапія концентратом тромбоцитів. Серед фатальних ускладнень слід відмітити внутрішньомозкові крововиливи, що розвинулись у 2 пацієнтів із тромбоцитопенією 4 ступеню токсичності. На 28-й день лікування спостерігалось підвищення рівню тромбоцитів і лише у 12 (30,7%) хворих мала місце тромбоцитопенія 1 ступеню (рис.2).

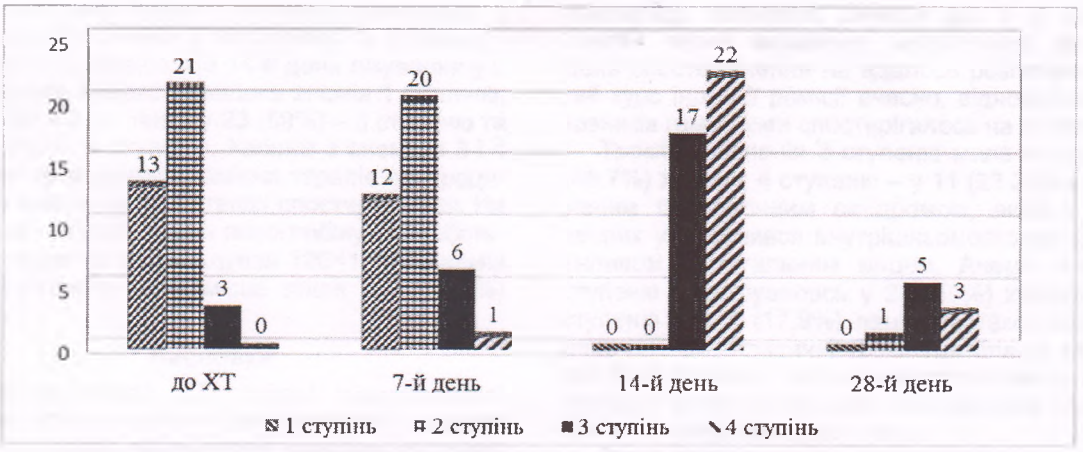

Рис.1. Характеристика нейтропенії у хворих на ГМЛ в динаміці ХТ першого курсу індукції ремісії.

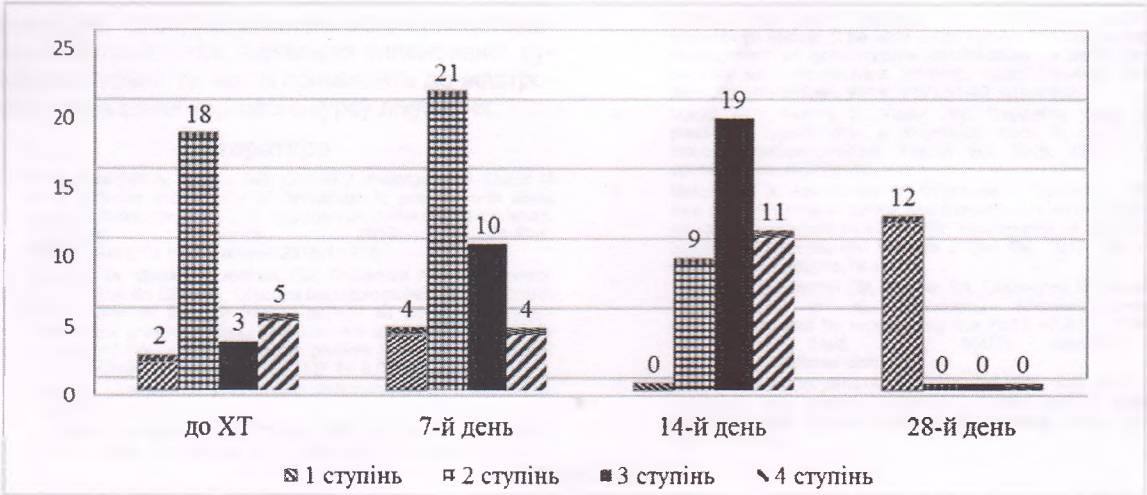

Рис.2. Характеристика тромбоцитопенії у хворих на ГМЛ в динаміці ХТ першого курсу індукції ремісії.

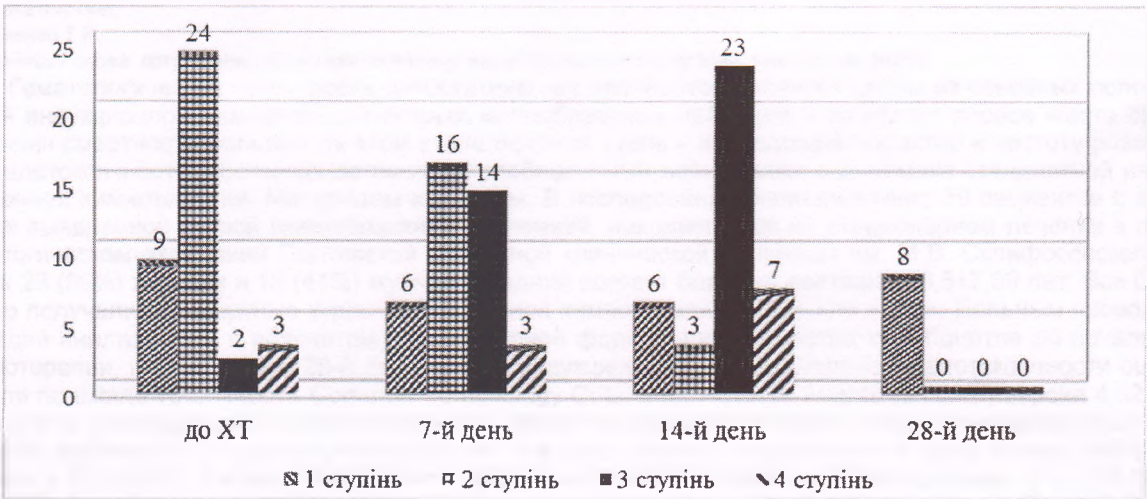

Рис.3. Характеристика анемії у хворих на ГМЛ в динаміці ХТ першого курсу індукції ремісії.

У дебюті ГМЛ мав місце виражений анемічний синдром: у 9 (23,1%) хворих – 1 ступеню, у 24 (61,5%) – 2 ступеню, у 2 (5,1%) – 3 ступеню, у 3 (7,7%) – 4 ступеню (рис.3). У 1 (2,6%) хворого перед початком специфічної ХТ анемії не було зареєстровано. На 7-й день ХТ у 6 (15,4%) хворих розвинулась анемія 1 ступеню токсичності, у 16 (41%) – 2 ступеню, у 14 (35,9%) – 3 ступеню, у 3 (7,7%) – 4 ступеню. На 14-й день лікування у 6 (15,4%) хворих реєструвалась анемія 1 ступеню, у 3 (7,7%) – 2 ступеню, у 23 (59%) – 3 ступеню та у 7 (17,9%) – 4 ступеню. Хворим з анемією 3 і 4 ступеню проводилась замісна терапія еритроцитарною масою на всіх етапах спостереження. На 28-й день терапії рівень гемоглобіну всіх обстежених пацієнтів перевищував 100×10^9/л. Анемія легкого ступеня мала місце лише у 8 (20,5%) хворих.

Висновки

Мієлотоксичність ХТ гострої мієлобластної лейкемії різного ступеню розвивалась у всіх обстежених хворих та досягала найважчого ступеню на 14-й день першого індукційного курсу у вигляді панцитопенії. Так, нейтропенія 3 ступеню токсичності була виявлена у 17 (43,6%) хворих та 4 ступеню – у 22 (56,4%), що у 38 (97,4%) пацієнтів супроводжувалось розвитком фебрильної нейтропенії та потребувало призначення комбінації парентеральних антибактеріальних препаратів широкого спектру дії. У 9 (23,1%) хворих через виражену нейтропенію на 28-й день спостереження не вдалось розпочати другий курс індукції ремісії вчасно, відновлення показників гемограми спостерігалось на 35-42й дні.

Тромбоцитопенія 3 ступеню мала місце у 19 (48,7%) хворих; 4 ступеню – у 11 (28,2%) з вираженим геморагічним синдромом, який у двох хворих ускладнився внутрішньомозковим крововиливом з летальним кінцем. Анемія тяжкого ступеню реєструвалась у 23 (59%) хворих та 4 ступеню – у 7 (17,9%) пацієнтів також на 14-й день ХТ. Цитостатичні тромбоцитопенія та анемія 3 і 4 ступеню токсичності потребували переливання компонентів крові: концентрату тромбоцитів та еритроцитарної маси.

Отже, стандартна індукційна хіміотерапія гострої мієлобластної лейкемії має високий ступінь

токсичності, потребує вчасного моніторингу гематологічних показників, ретельно спланованої супровідної терапії та часто призводить до відстрочення проведення чергового курсу лікування.

Література

1. Fili C, Candoni A, Zannier ME, Olivieri J, Imbergamo S, Caizzi M et al. Efficacy and toxicity of Decitabine in patients with acute myeloid leukemia (AML): A multicenter real-world experience. Leukemia Research. 2019; 76:33-8. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.11.015.
2. Kriachok IA, Sivak LA, Aleksik EM, Gubareva AA, Majdanevich NN, Philonenko ES et al. Otsenka hematologicheskoi toksichnocti khimioterapii po scheme FAC u bol'nyh so zlokachestvennymi opuholyami grudnoi zhelezy [Assessment of hematologic toxicity of standard FAC chemotherapy in patients with malignant breast tumors]. Clinical Oncology. 2012; 7(3): 74-8 (Ukrainian).
3. Kurtin S. Myeloid toxicity of cancer treatment. J Adv Pract Oncol. 2012;3(4):209-24.
4. Lymanets TV, Maslova GS, Skrypnyk IM. Rol' dysbalansu systemy oksydu azotu v rozvytku antratsyklinovoi kardiotoksychnosti u khvoryh na gostri leikemii iz suputn'oyu ischemichnoyu khvoroboyu sertsya [The nitric oxide system imbalance role in the development of anthracycline cardiotoxicity in acute leukemia patients with concomitant ischemic heart disease]. World of medicine and biology. 2016; 3(57):35-40. (Ukrainian).
5. Martin EC, Aarons L, Yates JW. Designing more efficient preclinical experiments: a simulation study in chemotherapy-induced myelosupression. Toxicol Sci. 2016; 150(1): 109-16. doi:10.1093/toxsci/kfv316.
6. Mukoyama M, Nakashima M, Miyamura K, Yoshimi A, Noda Y, Mori K. Retrospective survey and evaluation of first-line antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia. Nagoya J Med Sci. 2017; 79(1):17-26. doi: 10.18999/nagjms.79.1.17.
7. Taylor SJ, Duyvestyn JM, Dagger SA, Dishington EJ, Rinaldi CA, Dovey OM et al. Preventing chemotherapy-induced myelosuppression by repurposing the FLT3 inhibitor quizartinib. Sci Transl Med. 2017; 9(402) eaam8060. doi: 10.1126/scitranslmed.aam8060.
8. Tretyak NM, Goryainova NV, Basova OV. Algorytmy terapii suprovodu pry gostryh leykemiyah [Algorithms of therapy of accompaniment at acute leukemies]. Oncology. 2007; 9(3): 258-261 (Ukrainian).

Реферат

ОЦЕНКА МИЕЛОТОКСИЧНОСТИ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКЕМИЯМИ

Лыманец Т.В.

Ключевые слова: острая миелобластная лейкемия, индукционная химиотерапия, миелотоксичность.

Гематологическая токсичность цитостатических препаратов является одним из основных осложнений индукционной химиотерапии острых миелобластных лейкемий и занимает первое место среди причин смертности больных на этом этапе лечения. Цель – исследовать характер и частоту развития миелотоксичности у больных острыми миелобластными лейкемиями в динамике стандартной индукционной химиотерапии. Материалы и методы. В исследование было включено 39 пациентов с впервые выявленной острой миелобластной лейкемией, находившихся на стационарном лечении в гематологическом отделении Полтавской областной клинической больницы им. М.В. Склифосовского, из них 23 (59%) женщин и 16 (41%) мужчин, средний возраст больных составил 58,5±7,69 лет. Все больные получали стандартные курсы индукционной химиотерапии «7+3» или «5+2». Больным проводили общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов до начала химиотерапии, на 7-й, 14-й и 28-й дни первого индукционного курса. Степень миелотоксичности оценивали по шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версия 4.02. Результаты исследования. Миелотоксичность химиотерапии при лечении острых миелобластных лейкемий достигала 4 степени токсичности на 14-й день первого индукционного курса в виде нейтропении – у 22 (56,4%) больных с развитием фебрильной нейтропении; тромбоцитопении – у 11 (28,2%) с выраженным кожным геморрагическим синдромом и анемии – у 7 (17,9%) пациентов. Выводы. Стандартная индукционная химиотерапия острой миелобластной лейкемии имеет высокую степень токсичности, требует постоянного тщательного мониторинга гематологических показателей, сопроводительной терапии и часто приводит к отсрочке проведения очередного курса лечения.

Summary

MYELOTOXICITY ASSESSMENT DURING INDUCTION CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Lymanets T.V.

Key words: acute myeloid leukemia, induction chemotherapy, myelotoxicity.

Hematologic toxicity of cytostatic drugs is one of the main complications caused by induction chemotherapy for acute myeloid leukemia and ranks first position among the causes of mortality in patients at this stage of treatment. The aim of this study is to investigate the nature and occurrence rate of myelotoxicity in patients with acute myeloid leukemia during the standard induction chemotherapy. Materials and methods. The study involved 39 inpatients (23 (59%) women and 16 (41%) men, the average age of patients was 58.5±7.69) with newly diagnosed acute myeloid leukemia who took the course of treatment at hematology department of the M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital. All patients received standard courses of induction chemotherapy "7+3" or "5+2". The patients had complete blood count prior to the start of chemotherapy, on the 7th, 14th and 28th days of the first induction course. The myelotoxicity grade was assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.02. Results. Myelotoxicity of chemotherapy in the treatment of acute myeloid leukemia reached the 4th highest toxicity grade on the 14th day of the first induction course and manifested by neutropenia in 22 (56.4%) patients with the development of febrile neutropenia; thrombocytopenia was detected in 11 (28.2%) with severe skin hemorrhagic syndrome and anemia was detected in 7 (17.9%) patients. Conclusions. Standard induction chemotherapy of acute myeloid leukemia has a high toxicity grade, requires regular careful monitoring of hematological parameters and supportive therapy; due to its toxicity, standard induction chemotherapy often leads to the next treatment course delay.