

Katedra i Klinika Hematologii Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Hematology, University School of Medicine, Lublin

JOANNA MAŃKO, ANNA DMOŚZYŃSKA,
MAGDALENA KOKTYSZ, ADAM WALTER-CRONECK

*Efekty leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową kwasem
all-trans retynoinowym (ATRA) w połączeniu z małymi
dawkami arabinozydu cytozyny (Ara-C)*

Effects of treatment acute myeloid leukemia patients with all-trans retinoic acid
and low-dose cytosine arabinoside

WPROWADZENIE

Retynoidy są fizjologicznymi metabolitami witaminy A (retinolu), które *in vitro* odgrywają ważną rolę w proliferacji i różnicowaniu zarówno prawidłowych komórek hematopoetycznych, jak i ludzkich komórek białaczkowych [3]. Znalazło to potwierdzenie w licznych próbach klinicznych dotyczących takich jednostek chorobowych jak: ostra białaczka promielocytowa [5], skórne chłoniaki T komórkowe [1], szpiczak plazmocytowy [11], nieziarnicze chłoniaki B komórkowe [2], białaczka T komórkowa [6] i zespoły mielodysplastyczne [4]. Największą potwierdzoną dotychczas klinicznie skuteczność wykazują pochodne kwasu retynoinowego w pobudzaniu różnicowania komórek blastycznych w ostrej białaczce promielocytowej [5]. W ostatnich kilku lat wzrosło zainteresowanie pochodnymi kwasu all-trans-retynoinowego w leczeniu innych białaczek szpikowych, zespołów mielodysplastycznych czy chłoniaków nieziarniczych. Kwas all-trans retynoinowy (ATRA) jest jednym z izomerów kwasu retynoinowego, który wg Lishnera i wsp. [8] może zarówno powodować pobudzenie dojrzewania komórek blastycznych, jak i wzrost ich wrażliwości na działanie arabinozydu cytozyny (Ara-C). Znany jest również ochronny wpływ witaminy A na tkanki nabłonkowe przyczyniający do zmniejszenia się powikłań infekcyjnych wywoływanych niekorzystnym działaniem Ara-C [10].

W oparciu o te dane pacjenci, u których nie można stosować agresywnej chemioterapii z uwagi na wiek, towarzyszące choroby lub oporność na dotychczasowe leczenie, wydają się być dobrymi kandydatami do skojarzonego leczenia ATRA z małymi dawkami Ara-C.

Tabela. I. Charakterystyka kliniczna 16 chorych

Wiek; średnia i zakres	Płeć; liczba chorych		Rodzaj białaczki wg FAB (liczba chorych)		Leczenie ATRA+Ara-C; (liczba chorych)
60,5; (26–78)	M–5 K–11	Obs <i>de novo</i> – 13	M–1	1	Pierwszoliniowe 7
			M–2	5	
			M–4	8	
		Obs wtórne	M–6	1	Drugoliniowe 9
		MDS – 2; Polycytemia vera – 1	Bikl. i bifenotypowa	1	

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 16 chorych (w tym 11 kobiet i 5 mężczyzn) na ostrą białaczkę szpikową (obs) leczonych ATRA z małymi dawkami Ara-C w Klinice Hematologii AM w Lublinie w latach 1996–1999. W tej grupie 13 chorych miało rozpoznaną obs *de novo* a 3 białaczkę wtórną (2 przypadki obs na podłożu zespołu mielodysplastycznego i 1 przypadek w przebiegu czerwienicy prawdziwej). Średnia wieku pacjentów wynosiła 60 lat (zakres 26–78). Dane kliniczne chorych przedstawiono w tabeli I.

Warunkiem niezbędnym do zakwalifikowania chorych do leczenia retynoidami był nawrót białaczki, oporność na dotychczasową chemioterapię, bądź u chorych z *de novo* rozpoznaną obs przeciwskazania do intensywnej terapii związana ze współistnieniem innych chorób, przede wszystkim układu krążenia a także zaawansowany wiek (> 65 lat) oraz zły stan ogólny (ECOG > 2). Warunkiem stosowania terapii była także prawidłowa funkcja nerek i wątroby.

W badanej grupie pierwszoliniowo zastosowano ATRA + Ara-C u 7 chorych: u 3 z powodu zaawansowanego wieku (śr. 72 lata), u 2 z powodu złego stanu ogólnego (ECOG = 3), 1 chory przebył zawał serca z następową niewydolnością krążenia i u 1 chorego obserwowano ciężkie obustronne zapalenie płuc z niewydolnością oddechową i krążeniową. U 9 pacjentów powyższe leczenie zastosowano drugoliniowo z powodu: oporności na wcześniej stosowane układy terapeutyczne: (AR, AR + Vep i/lub MEC) — 7 chorych lub w nawrocie — 2 chorych.

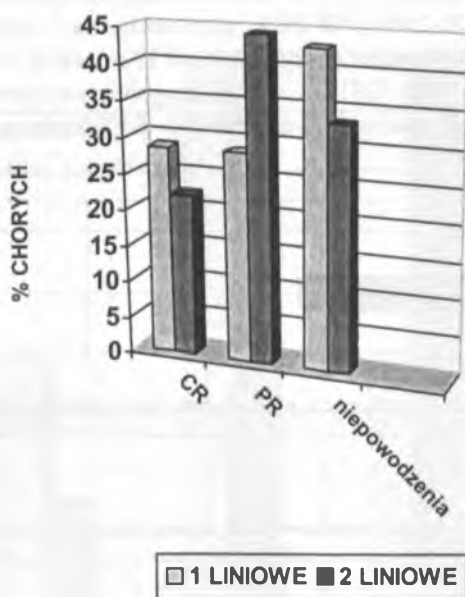
Chorzy otrzymywali ATRA w dawce 45 mg/m²/dziennie p.o. i Ara-C w dawce 20 mg dwa razy dziennie s.c. przez 10 dni co 4 tygodnie. Powyższe leczenie było stosowane aż do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby. Podstawę oceny wyników leczenia stanowiła biopsja aspiracyjna szpiku kostnego wykonywana przed rozpoczęciem każdego kolejnego kursu chemioterapii.

Całkowita remisja hematologiczna była określana jako występowanie mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym z prawidłowym rozmazem krwi obwodowej trwająca przynajmniej jeden miesiąc, częściowa remisja rozumiana jako stabilizacja choroby lub spadek odsetka blastów, oraz niepowodzenia — progresja lub zgon w okresie leczenia lub w okresie aplazji. Toksyczność chemioterapii była oceniana wg skali toksyczności WHO.

Grupę kontrolną stanowiło 13 chorych leczonych tylko małymi dawkami Ara-C, bez retynoidów, 2 x 20 mg s.c., średnia 14–21 dni. Charakterystykę kliniczną grupy kontrolnej podaje tabela II.

Tabela II. Charakterystyka kliniczna grupy kontrolnej (13 chorych leczonych małymi dawkami Ara-C)

Wiek (średnia i zakres)	Płeć (liczba chorych)	Rozpoznanie (liczba chorych)	Rodzaj białaczki wg FAB (liczba chorych)		Leczenie Ara-C (liczba chorych)
66,5 (47–76)	M-6 K-7	Obs <i>de novo</i> 6	M-1	1	Pierwszoliniowe 11
			M-2	1	
			M-4	10	
		Obs wtórne: MDS-5 MLC-2	M-5	1	Drugoliniowe 2



Ryc. 2: Odpowiedź na leczenie ATRA+Ara-C pierwszo- i drugoliniowe

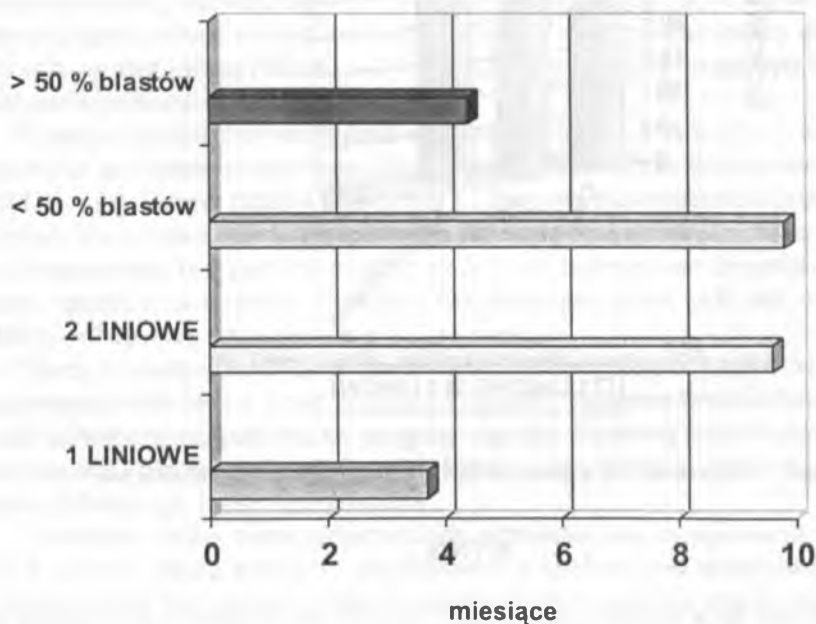
WYNIKI

Stwierdzono, że w badanej grupie 62,5% chorych odpowiedziało na leczenie, w tym 25% osiągnęło całkowitą remisję (CR), 37,5% częściową remisję (PR) a u 6 chorych wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub zgon w okresie aplazji (37,5%).

Średni czas przeżycia w badanej grupie wynosił 7,3 miesiąca (1–25 miesięcy).

Wśród 7 chorych leczonych pierwszoliniowo ATRA + Ara-C: 57,1% pacjentów odpowiedziało na leczenie, w tym 28,6% uzyskało CR, niepowodzenia w leczeniu stanowiły 42,9% wszystkich odpowiedzi. Średni czas przeżycia chorych leczonych pierwszoliniowo wynosił 4 miesiące (1–11 miesięcy). 9 chorych było leczonych ATRA + Ara-C drugoliniowo z powodu oporności na wcześniej stosowaną standardową chemioterapię. W tej grupie chorych 66,7% chorych odpowiedziało na leczenie (CR 22,2%), progresja lub zgon w okresie aplazji wystąpił u 33,4% chorych. Odpowiedź na pierwszo- i drugoliniowe leczenie ATRA + Ara-C przedstawia rycina 2. Średnia czasu przeżycia chorych leczonych drugoliniowo ATRA + Ara-C wynosił 8,9 miesiąca (1–25 miesięcy). Średnią czasu przeżycia chorych leczonych ATRA + Ara-C przedstawia rycina 4.

Oceniając takie parametry jak wiek, płeć, podtyp białaczki wg klasyfikacji FAB, oporność na wcześniej stosowane leczenie i stopień nacieczenia szpiku przez komórki blastyczne stwierdzono, że odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie i średni czas przeżycia był najbardziej związany ze stopniem nacieczenia szpiku kostnego. W przypadku chorych z < 50% naciekiem blastów w szpiku (8 pacjentów) odsetek odpowiedzi wynosił aż 75%, w tym CR–25% i PR–50%, niepowodzenia w leczeniu wynosiły 25%. Średni czas przeżycia w tej grupie chorych wynosił 10 miesięcy (4–25 miesięcy). Byli to w większości chorzy leczeni ATRA + Ara-C drugoliniowo z powodu oporności na wcześniej stosowaną chemioterapię. 8 chorych z > 50% blastozą w szpiku uży-

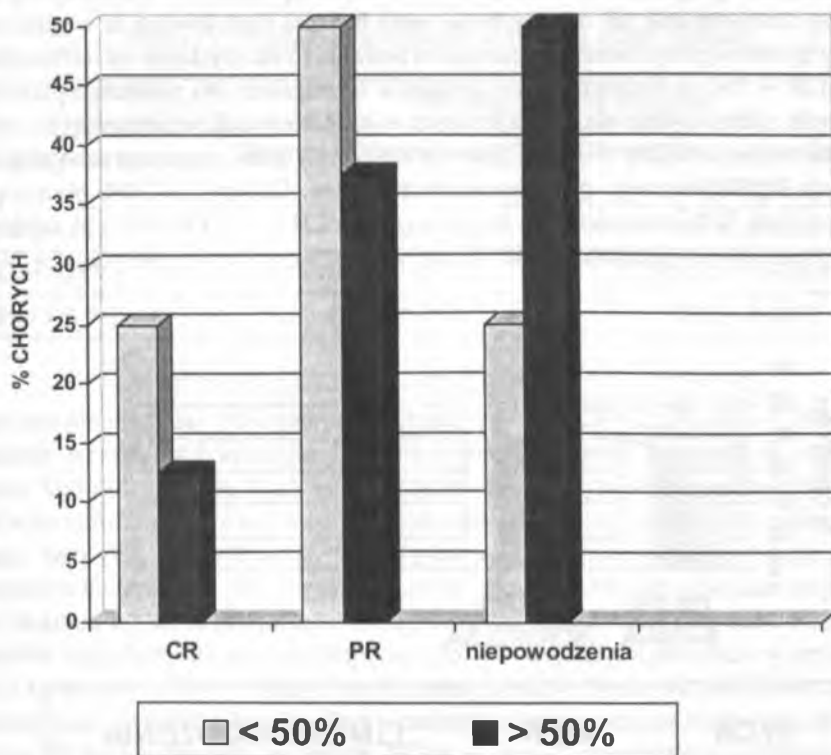


Ryc. 4. Średni czas przeżycia chorych leczonych ATRA + Ara-C

skoła 50% pozytywnych odpowiedzi (CR–12,5%, PR–37,5%), niepowodzenia w leczeniu stanowiły 50% uzyskanych wyników, średni czas przeżycia wynosił 4,6 miesiąca (1–17 miesięcy). Odpowiedź na leczenie ATRA + Ara-C w zależności od stopnia nacieczenia szpiku przedstawia rycina 3.

Grupę kontrolną stanowiło 13 pacjentów (7 kobiet i 6 mężczyzn) z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, w wieku od 47 do 76 lat ze średnią wieku 66,5 lat. Dokładną charakterystykę kliniczną chorych przedstawia tabela II. Chorzy ci otrzymywali w monoterapii małe dawki Ara-C (20 mg 2 x dziennie *s.c.* przez 14–21 dni co 4 tygodnie). Uzyskano następujące wyniki: 48% pozytywnych odpowiedzi, w tym 8% CR i 39% PR, niepowodzenia w leczeniu stanowiły 53%. Porównanie wyników leczenia ATRA + Ara-C z grupą kontrolną przedstawia rycina 1. Średnia czasu przeżycia wynosiła 4,4 miesiąca (1–14 miesięcy).

Objawy niepożądane wg skali toksyczności WHO związane z leczeniem ATRA + Ara-C lub małymi dawkami Ara-C (grupa kontrolna) są przedstawione w tabeli 3. W trakcie leczenia ATRA nie zaobserwowano wystąpienia najpoważniejszego objawu ubocznego związanego ze stosowaniem retynoidów — zespołu kwasu retynoinowego

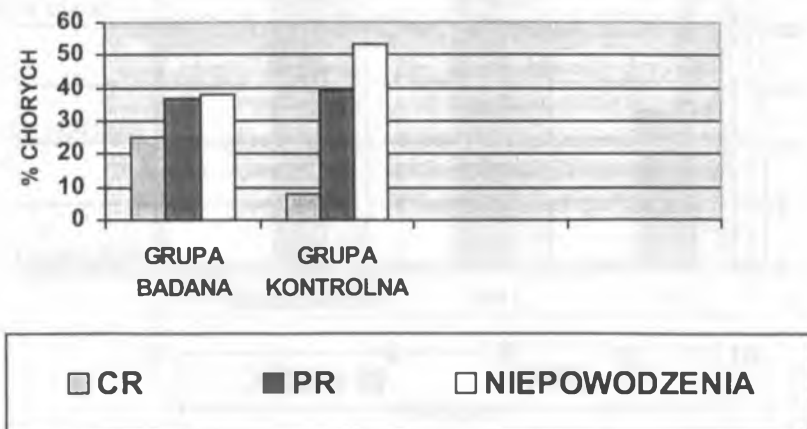


Ryc. 3. Odpowiedź na leczenie ATRA+Ara-C w zależności od stopnia nacieczenia szpiku

(RAS — *retinoic acid syndrome*) mogącego przebiegać z hipotonią, ostrą niewydolnością nerek oraz z uszkodzeniem funkcji wątroby i nerek. Do najczęściej występujących objawów niepożądanych należały objawy hematologiczne: u 6 pacjentów zaobserwowano > 2 stopień niedokrwistości wg WHO, u 8 pacjentów neutropenię > 2° wg WHO, u 4 trombocytopenię 4° wg WHO (u jednego pacjenta przebiegającą z ciężkim zagrażającym życiu krwawieniem z przewodu pokarmowego). Porównanie objawów ubocznych obserwowanych w grupie badanej i kontrolnej przedstawia tabela 3. Trzech pacjentów zmarło w trakcie pierwszej kuracji ATRA + Ara-C (2 chorych z powodu niewydolności krążenia i 1 chory z powodu sepsy), 4 w trakcie dalszego leczenia, 8 pacjentów w nawrocie białaczki w trakcie alternatywnego leczenia, u jednej chorej (lat 70, ECOG = 3 przy rozpoznaniu choroby) uzyskano CR i poprawę stanu ogólnego, co pozwoliło na zastosowanie intensywniejszych schematów leczniczych; remisja całkowita utrzymuje się do chwili obecnej.

OMÓWIENIE

Uzyskane wyniki wydają się wskazywać, że ATRA z małymi dawkami Ara-C stanowi efektywne połączenie w leczeniu obs u chorych opornych na standardową, intensywną chemioterapię lub u których nie może być ona zastosowana ze względu na wiek czy zły stan ogólny chorego. Leczenie to pozwala to na uzyskanie ok. 60% odpowiedzi (CR + PR) ze średnim czasem przeżycia 7,3 miesiąca. Na podstawie przeprowadzonych badań wydaje się, że najlepszym wskaźnikiem rokowniczym co do skuteczności leczenia ATRA + Ara-C jest wielkość masy guza, oceniana jako stopień naciekania szpiku kostnego przez komórki blastyczne. Chorzy z < 50% blastozą w szpiku uzyskali 75% odpowiedzi na leczenie (w tym CR-25%, PR-50%) ze średnim czasem przeżycia wynoszącym około 10 miesięcy, w stosunku do chorych z > 50%



Ryc. 1. Porównanie wyników leczenia ATRA+Ara-C z grupą kontrolną

Tabela. III. Objawy niepożądane wg skali toksyczności WHO

Objawy	Stopnie toksyczności (liczba chorych)								% chorych (ogółem)		Liczba chorych (ogółem)	
	1°		2°		3°		4°		A	B	A	B
	A	B	A	B	A	B	A	B				
Anemia	4	2	4	2	4	3	2	3	87,5	76,9	14	10
Trombocytopenia	–	1	3	2	7	5	4	3	87,5	84,6	14	11
Neutropenia	3	2	–	2	5	3	3	3	68,8	76,9	11	10
Infekcje	1	2	3	2	2	3	2	4	50,0	84,6	8	11
Alat/Aspat	3	2	3	3	–	–	–	–	37,5	38,4	6	5
Skóra	–	–	1	1	–	1	–	–	6,3	15,3	1	2
Krwawienia	–	–	–	1	1	2	1	–	12,5	23,1	2	3

A – grupa chorych leczonych ATRA + ARA-C

B – grupa chorych leczonych małymi dawkami ARA-C (kontrolna)

Tabela IV. Czynniki prognostyczne w leczeniu ATRA + Ara-C

Czynnik prognostyczny	Wartość średnia (zakres)	
	Chorzy z odpowiedzią na leczenie	Chorzy bez odpowiedzi na leczenie
CD34+ (%)	17.8 (0.0–44.4)	10.6 (0.0–45.0)
LDH (IU/L)	476.9 (86.6–2010.0)	360.0 (151.0–505.0)
Pgp 170 (%)	48.4 (13.0–83.8)	13.75 (1.8–25.7)

nacieczeniem szpiku: 50% pozytywnych odpowiedzi (CR–12,5%, PR–37,5%) ze śr. czasem przeżycia 4,6 miesiąca. Dane te różnią się istotnie od wyników uzyskanych przez Vendittiego i wsp. [12], którzy uzyskali dwukrotnie więcej całkowitych remisji niż u leczonych przez nas chorych. Wyniki nasze potwierdzają jednak opinię Vendittiego i wsp. [12], co do znaczenia masy guza jako czynnika prognostycznego dla skuteczności leczenia. W przeprowadzonym badaniu nie wykazano związku odpowiedzi na leczenie z takimi czynnikami niekorzystnymi rokowniczo jak: aktywność LDH, odsetek komórek CD34+ czy ekspresja Gp 170. Czynniki rokownicze w grupie chorych leczonych ATRA + Ara-C przedstawia tabela 4. Obecność tych niekorzystnych rokowniczo czynników korelowała z wcześniejszą opornością na stosowaną chemioterapię. W grupie chorych leczonych ATRA + Ara-C drugoliniowo uzyskano więcej odpowiedzi na leczenie niż u chorych leczonych pierwszoliniowo: 66,7% vs 57,1%; z dłuższym czasem przeżycia: 8,9 vs 4 miesiące. Te dość dobre wyniki osiągnięte stosun-

kowo „łagodnym” protokołem u chorych opornych na wcześniej stosowaną intensywną chemioterapię można by tłumaczyć właśnie tą wcześniejszą redukcją masy nowotworu. Stopień nacieczenia szpiku kostnego chorych leczonych ATRA + Ara-C pierwszo- i drugoliniowo wynosił średnio odpowiednio 64% i 43% blastów.

Uzyskane wyniki były lepsze niż w grupie kontrolnej leczonej w monoterapii małymi dawkami Ara-C: 47% odpowiedzi (CR-8%, PR-39) ze średnim czasem przeżycia wynoszącym 4,4 miesiąca. W obydwóch grupach badanej i kontrolnej dominowały hematologiczne objawy niepożądane, głównie 1° i 2° toksyczności wg WHO. Obserwowane 4 przypadki trombocytopenii 4° wg WHO nie miały klinicznej manifestacji z wyjątkiem jednego przypadku ciężkiego krwawienia z przewodu pokarmowego. W grupie chorych leczonych ATRA + Ara-C stwierdzono mniej infekcji dotyczących głównie dróg oddechowych w stosunku do grupy kontrolnej, co wg Olsona [10] można by wytłumaczyć protekcyjnym wpływem retinoidów na tkanki nabłonkowe zmniejszającym niekorzystny wpływ Ara-C, jak również krótszym czasem jego leczenia 10 dni w stosunku do monoterapii 14-21 dni.

Na podstawie przeprowadzonych badań możemy stwierdzić, że ATRA z małymi dawkami Ara-C wydaje się być efektywnym połączeniem w leczeniu ostrych białaczek szpikowych u chorych zdyskwalifikowanych od intensywnej chemioterapii, pozwalając uzyskać około 60% odpowiedzi. Pacjenci z małą masą guza (< 50% komórek blastycznych w szpiku) są najlepszymi kandydatami do tego typu leczenia: 75% odpowiedzi ze średnim czasem przeżycia 10 miesięcy. Ten rodzaj leczenia jest obciążony stosunkowo małą toksycznością, być może dzięki ochronnemu działaniu ATRA na komórki nabłonkowe i skróceniu leczenia Ara-C.

PIŚMIENNICTWO

1. *Bagot M.*: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by retinoids and calcitriol. *Lancet*, 1995, 346, 376-377.
2. *Bonnefoix T., Sotto M.F., Gressin R., Martin I., Garban F., Leroux D., Sotto J.J.*: Phenotypic, morphologic changed and IgG secretions induced on B-NHL cells in vitro by INF alfa and all-trans retinoic acid: possible progression toward a more differentiated state. *Eur. J. Haemat.*, 1998, 61, 84-92.
3. *Dmoszyńska A.*: Zastosowanie retinoidów w leczeniu chorób hematologicznych. *Acta Haemat. Pol.*, 1999, 30, Sup. 1, 83-89.
4. *Dmoszyńska A., Wojtaszko M.*: Retynoidy w leczeniu zespołów mielodysplastycznych. *Pol. Arch. Med. Wew.*, 1998, 99, 159-162.
5. *Fenaux P., Le Deley M.C., Castaine S., Archimbaud E., Chomienne Ch., Limk H.*: Effect of alltransretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *Blood* 1993, 82, 3241-3249.
6. *Fujimura S., Suzumiya J., Anzai K., Ohkubo K.*: Retinoic acids induce growth inhibition and apoptosis in adult T-cell leukemia (ATG) cell lines. *Leukemia Res.*, 1998, 22, 611-618.
7. *Ishikura M.*: The effect of low-dose Ara-C in acute non-lymphoblastic leukemias and atypical leukemia. *Br. J. Haematol.*, 1984, 58, 9-18.
8. *Lishner M.*: Interaction between retinoic acid and cytosine arabinoside affecting the blast cells of acute myeloblastic leukemia. *Leukemia*, 1989, 3, 784-788.

9. *Ohno R., Tamoki N., Masami H., Kobayashi M., Hirai H.*: Treatment of myelodysplastic syndromes with all-trans retinoic acid. *Blood*, 1993, 81, 1152–1154.
10. *Olson J.A.*: The biological role of vitamin A in maintaining epithelial tissues. *Israel J. Med. Sci.*, 1972, 8, 1170–1178.
11. *Palumbo A., Battaglio S., Napoli P.*: Retinoic acid inhibits the growth of human myeloma cells in vitro. *Br. J. Haematology*, 1995, 89, 555–560.
12. *Venditti A., Stasi R., Del Poeta G., Buccisano F., Aronica G., Bruno A., Pisani F., Caravita T.*: All-trans retinoic acid and low-dose cytosine arabinoside for the treatment of poor prognosis acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 1995, 9, 1121–1125.

SUMMARY

Acute myeloid leukemia refractory to previous treatment or in the elderly suffering from other severe diseases excluded from intensive chemotherapy is a serious therapeutical problem. For this group of patients interesting treatment option seems to be low-dose cytosine arabinoside (Ara-C) and all-trans retinoic acid (ATRA). Results of combined ATRA + Ara-C treatment were estimated in sixteen patients group in comparison to control group treated only with low-dose Ara-C. Positive therapeutical response was achieved in 62.5% patients. Better response was observed in group of patient, who recieved previous therapy than untreated patients. This effect may be related with lower rate of blast cells, due to of earlier chemotherapy.

