Low-dose cytarabine and cladribine for treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia: clinical experience

Sergej V. Gritsaev, Ivan I. Kostroma, Anastasia A. Kuzjaeva, Irina M. Zapreeva, Elena V. Litvinskaya, Lubov V. Steljmashenko, S. A. Tiranova, Irina S. Martinkevitch, Nadezhda A. Potichonova, Kudrat M. Abdulkadyrov. Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg

Contact: Prof. Sergej V. Gritsaev E-mail: gritsaevsv@mail.ru

The aim of this study was to evaluate the efficiency of lowdose cytarabine (Ara-C) combined with cladribine for treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML) and to determine the factors associated with response to the therapy. Patients and Methods. We have analyzed clinical data of the ten AML patients (26 to 58 years old; median, 48), with the following diagnoses: de novo AML (n=7); secondary AML (n=2), and refractory anemia with excess of blasts (RAEB-2, n=1). Four patients had refractory AML; clinical relapse was revealed in three cases. The '7+3' induction regimen was ineffective in the RAEB-2 patient. There was no response to any therapy applied in the patients with secondary AML. The treatment schedule consisted of Ara-C (10-15 mg/ m² SC twice a day for 1-14 d), and cladribine (5 mg/m² IV for 1-5 d). The course should be repeated in cases of >50% decrease in marrow blast counts.

Results

According to the protocol, the patients underwent 1-2 courses of the treatment. All the patients received cladrib-

ine, according to the protocol. This protocol lasted from 7 to 21 days, depending on the patients' status or severity of complications. Two patients achieved complete response (CR) and 3, or partial response (PR). Myelosupression was the common complication. All the patients received blood transfusions. The duration of response was 2 to 3 mo. Allogeneic stem cell transplantation was performed in 2 patients with CR. Noteworthy, AML progression in one patient was confirmed at the start of conditioning regimen. All the patients with CR and PR were initially diagnosed with de novo AML; there were no FLT3 or c-KIT mutations, and duration of therapeutic course was >10 days. Conclusion. Low-dose Ara-C combined with cladribine may be a treatment option for some patients with relapsed or refractory de novo AML without FLT3 or c-KIT mutations.

Keywords

Acute myeloblastic leukemia, refractory, cytarabine, cladribine.

Малые дозы цитарабина с кладрибином для лечения рецидивов и резистентных острых миелоидных лейкозов: опыт клинического применения

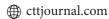
С. В. Грицаев, И. И. Кострома, А. А. Кузяева, И. М. Запреева, Е. В. Литвинская, Л. В. Стельмашенко, С. А. Тиранова, И. С. Мартынкевич, Н. А. Потихонова, К. М. Абдулкадыров

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель

Оценка эффективности схемы, включающей малые дозы цитарабина (Ара-Ц) в комбинации с кладриби-

ном, у больных с рецидивом или резистентным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), а также выделение клинико-лабораторных показателей, ассоциированных с вероятностью достижения ответа. Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 10 больных в



ABSTRACTS

возрасте от 26 до 58 лет, медиана 48 лет. У 7 больных диагностирован ОМЛ de novo, у 2 лейкозная трансформация предшествующего миелоидного заболевания и у 1 больного рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ-2). Первично-резистентный вариант диагностирован у 4 больных. Рецидив ОМЛ имел место у 3 больных. Больной РАИБ-2 не ответил на индукционный курс «7+3». Больные ОМЛ из предшествующего миелоидного заболевания до включения в исследование получали многочисленные курсы химиотерапии без эффекта. Утвержденный курс предполагал введение Ара-Ц по 10-15 мг/м² подкожно 2 раза в день в 1-14 дни и кладрибина по 5 мг/м2 внутривенно однократно в 1-5 дни. Повторный курс планировался в случае снижения содержания бластных клеток в пунктате костного мозга не менее чем на 50% по сравнению с исходным уровнем. Обследование и сопроводительная терапия проводились согласно протоколам, утвержденных в клинике.

Результаты

Проведено от 1 до 2 курса согласно условиям протокола. Доза и длительность кладрибина была соблюдена у всех больных. Длительность введения Ара-Ц варьировала от 7 до 21 дня и зависела от соматического статуса больно-

го, характера и тяжести осложнений. Ответ достигнут у 5 больных: полная ремиссия (ПР) у 2 и частичная ремиссия (ЧР) у 3 больных. Наиболее частым осложнением была гематологическая токсичность. Трансфузии компонентов крови получали все больные. Летальных исходов в течение 8 недель не было. Длительность ответа варьировала от 2 до 3 месяцев. За это время 2 больным с ПР выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, но у одного из них инициация режима кондиционирования совпала с прогрессирующим нарастанием бластоза. Двум больным с ЧР инициирован поиск неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток. Отличительными признаками больных с ответом (ПР+ЧР) были первичный ОМЛ, отсутствие мутаций генов FLT3 и с-КІТ, длительность курса не менее 10 дней. Заключение. Курс малых доз Ара-Ц в комбинации с кладрибином может рассматриваться как терапевтическая опция для лечения отдельных больных с рецидивом и резистентным ОМЛ de novo.

Ключевые слова

Острый лимфобластный лейкоз, рефрактерные формы, цитарабин, кладрибин.