

Байдильдина  
Дина Дамировна

Острый промиелоцитарный лейкоз и его рецидивы у детей:  
терапия и значение молекулярно-генетического мониторинга

14.01.08 – педиатрия  
14.01.21 – гематология и переливание крови

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва  
2010

Работа выполнена в ФГУ Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Самочатова Елена Владимировна  
доктор медицинских наук, профессор Масчан Алексей Александрович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук Финогенова Наталья Анатольевна  
доктор медицинских наук Попа Александр Валентинович

**Ведущая организация**

Научный центр здоровья детей РАМН

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г. в \_\_\_ часов  
на заседании диссертационного совета Д 208.050.01 в ФГУ ФНКЦ ДГОИ  
(117997, Москва, Ленинский проспект, д.117, к.2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ ФНКЦ  
ДГОИ и на сайте: [www. niidg. ru](http://www.niidg.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2010г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Чернов В.М.

## Общая характеристика работы

### Актуальность проблемы

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) – уникальный с точки зрения морфологии, биологии и возможности направленной терапии вариант острого миелобластного лейкоза (ОМЛ). ОПЛ составляет около 10% от всех ОМЛ у детей и подростков до 18 лет.

Использование комбинации химиопрепаратов (антрациклины + цитозин-арабинозид) и полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА) у взрослых больных в начале 90-х годов XX века показало высокую эффективность и позволяет добиться излечения около 70-80% больных (M.S.Tallman 2004; L.Ades, M.Sanz 2008). Были отработаны основные принципы лечебных протоколов, показана необходимость поддерживающей химиотерапии, особенности сопроводительной терапии, направленной на коррекцию специфической коагулопатии и контроль побочных эффектов базисных препаратов. Была показана необходимость подтверждения диагноза на основании определения химерного транскрипта PML/RARA, важность регулярного мониторинга минимальной резидуальной болезни (minimal residual disease, MRD). Несмотря на очевидный прогресс, проблема лечения ОПЛ далека от окончательного разрешения. Среди открытых вопросов наиболее значимыми остаются следующие: 1) предотвращение ранней летальности, обусловленной геморрагическими осложнениями, которая составляет до 10%; 2) профилактика отсроченной кардиотоксичности антрациклинов, приводящей к ухудшению качества жизни и сокращающей ее продолжительность у излеченных от ОПЛ детей; 3) профилактика и лечение тяжелых побочных эффектов АТРА, наиболее серьезным из которых является дифференцировочный синдром (синдром ретиноевой кислоты, синдром АТРА), который встречается у 10-30% пациентов и приводит к летальному исходу в 10-30% случаев (Frankel SR, Eardley A 1992; S.DeBatton, M.Sanz 1998); 4) тактика терапии рецидивов заболевания, развившихся после использования дифференцировочной терапии, частота которых составляет 15-25% (Tallman MS.2002; Douer D.2002; Lengfelder E.2003) и роль различных видов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в лечении рецидивов; 5) тактика мониторинга MRD и возможность коррекции терапии на основании результатов мониторинга; 6) место новых препаратов, таких как триоксид мышьяка

(АТО) и гемтузумаба озогамидин (GO) в терапии ОПЛ.

### **Цель работы**

Оптимизация терапии острого промиелоцитарного лейкоза у детей и подростков на основе снижения кумулятивных доз антрациклинов и АТРА, мониторинга минимальной резидуальной болезни и эффективного контроля рецидивов заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность и токсичность терапии ОПЛ со сниженными дозами базовых препаратов: суммарная доза антрациклинов 405 мг/м<sup>2</sup>, разовая доза АТРА 25мг/м<sup>2</sup> (протокол ОПЛ-2003) в сравнении с терапией со стандартными дозами: суммарная доза антрациклинов 495 мг/м<sup>2</sup>, разовая доза АТРА 45мг/м<sup>2</sup> (протокол ОПЛ-93-98).
2. Определить частоту развития и эффективность терапии дифференцировочного синдрома и других побочных эффектов АТРА.
3. Разработать новую систему стратификации на группы риска на основании проведения молекулярного мониторинга MRD. Предложить рациональную тактику контроля MRD и коррекции терапии в соответствии с новой стратификацией.
4. Разработать стратегию и тактику терапии рецидивов ОПЛ на основе использования АТО и аутологичной ТГСК. Описать побочные эффекты терапии АТО, частоту, клиническую картину и тактику терапии дифференцировочного синдрома при использовании АТО.

### **Научная новизна**

Впервые в России на большой группе детей и подростков с ОПЛ в условиях проспективного мультицентрового исследования определена эффективность и токсичность комбинированной терапии с использованием сниженных доз АТРА и антрациклинов и отработана специфическая сопроводительная терапия. Показана важность мониторинга MRD и возможность определения группы очень высокого риска развития рецидива, впервые предложена тактика коррекции терапии у пациентов группы очень высокого риска. Впервые предложена тактика терапии рецидивов ОПЛ у детей и подростков с использованием АТО и аутологичной ТГСК. Предложена эффективная тактика мобилизации стволовых клеток периферической крови (СКПК). Впервые описаны побочные эффекты АТО и даны рекомендации по

мониторингу, ранней диагностике и терапии дифференцировочного синдрома при использовании АТО.

### **Практическое значение**

Предложены практические рекомендации по проведению риск-адаптированной терапии ОПЛ у детей и подростков (протокол ОПЛ-2008), разработаны рекомендации по сопроводительной терапии, профилактике и лечению осложнений, предложена тактика лечения рецидивов ОПЛ.

### **Внедрение в практику**

Результаты работы внедрены в практику 22 медицинских центров России и Беларуси. Разработанный протокол ОПЛ-2003 применялся в течение 5 лет, его результаты явились основой для создания протокола лечения ОПЛ у детей и подростков (ОПЛ-2008), который будет использован в практике клиник, участвующих в мультицентровом исследовании.

### **Апробация работы**

Апробация диссертации проведена на совместной научно-практической конференции сотрудников клинических и лабораторных отделов ФГУ ФНКЦ ДГОИ и сотрудников ГУ РДКБ 09.09.2010г.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ.

Работа выполнена в отделе гематологии и трансплантации костного мозга (зав. отделом - д.м.н. Е.В.Самочатова) ФГУ ФНКЦ ДГОИ (директор, член-корреспондент РАМН, проф. А.Г.Румянцев).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Объем работы составляет \_\_\_ страниц машинописного текста, иллюстрирована \_\_\_ таблицами, \_\_\_ рисунками. Указатель литературы включает \_\_\_ источников отечественной и \_\_\_ источников иностранной литературы.

Автор выражает благодарность М.А.Масчану, Ю.В.Румянцевой, М.Э.Дубровиной, С.А.Плясуновой, Е.К.Чистяковой, врачам и медсестрам отделения общей гематологии, ТКМ ГУ РДКБ г.Москвы; сотрудникам гематологических

отделений и лабораторий всех медицинских центров-участников протоколов ОПЛ-93-98 и ОПЛ-2003.

## Содержание работы

### Материалы и методы исследования

Настоящее исследование основано на результатах лечения детей и подростков по протоколу ОПЛ-2003 в 22 медицинских центрах России и Беларуси с 01.02.2003г. по 01.02.2008 г. Катамнез и статистическая обработка данных осуществлялись на 01.05.2010 г. Группа сравнения - результаты терапии по протоколу ОПЛ-93-98.

**Пациенты.** В исследование было включено 70 пациентов. Критерии включения: возраст до 18 лет, диагноз первичного ОПЛ, подтвержденного обнаружением t(15;17) и/или транскрипта PML/RARa. В анализ результатов протокола ОПЛ-2003 включен 61 пациент.

**Диагностические исследования.** До начала терапии выполнялись следующие исследования: гемограмма с лейкоцитарной формулой, коагулограмма (коагулопатия определялась как: фибриноген < 1,5 г/л, ПИ < 75%, АЧТВ > 33 сек), биохимический анализ крови, миелограмма с морфологическим и цитохимическим исследованием (миелопероксидаза, судан черный), иммунофенотипирование к/м (27 пациентов), стандартное цитогенетическое исследование к/м (27 пациентов), молекулярно-генетическое исследование к/м методом стандартной или мультиплексной ПЦР (61 пациент), ликворограмма (44 пациента). Диагноз ОПЛ устанавливали при обнаружении > 20% атипичных промиелоцитов в миелограмме, подтверждали наличием t(15;17) и/или химерного транскрипта PML/RARa. В 7 случаях диагноз установлен только на основании морфо-цитохимических особенностей к/м, генетическая верификация не проводилась по техническим причинам.

**Протокол ОПЛ-2003.** Терапия по протоколу ОПЛ-2003 начиналась немедленно при установлении предварительного диагноза ОПЛ на основании морфологии к/м, до получения генетического подтверждения диагноза. Суммарная доза антрациклинов составила 405 мг/м<sup>2</sup>, разовая доза АТРА 25 мг/м<sup>2</sup>. Дизайн протокола представлен на рис.1. Интенсивный этап терапии занимает 3-4 месяца и включает три терапевтических блока: индукция, консолидация и интенсификация. Индукция - АТРА п.о. до достижения ремиссии в сочетании с курсом химиотерапии «7+3» (цитозин-арабинозид 100 мг/м<sup>2</sup> №14 с интервалом 12 часов, дни 1-7+DNR 60 мг/м<sup>2</sup>

№3, дни 1-3), начало химиотерапии на 4 день АТРА или при достижении уровня лейкоцитов  $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$  или появлении клинических симптомов синдрома АТРА; консолидация - курс «7+3» (DNR 45 мг/м<sup>2</sup> №3); интенсификация - HD-ARA-C+DNR (цитозин-арабинозид 1000 мг/м<sup>2</sup> №8 с интервалом 12 часов, дни 1-4+DNR30 мг/м<sup>2</sup> №3, дни 1-3)+АТРА 14 дней. Поддерживающая терапия продолжительностью 20 месяцев включала 6-меркаптопурин е/д+метотрексат(Mtx)1р/нед п.о.+14-дневные курсы АТРА каждые 3 месяца. Длительность АТРА во время ПТ-12 месяцев, общая длительность терапии составила 24 месяца.

Рисунок 1. Дизайн протокола ОПЛ-2003

Профилактика нейрорлейкоза включала 5 интратекальных введений цитозин-арабинозида в возрастных дозировках. При инициальном нейрорлейкозе интратекально дополнительно вводился Mtx, разовая доза цитозин-арабинозида в интенсификации увеличивалась до 3000 мг/м<sup>2</sup>.

**Группы риска инициально** выделяли на основании инициального уровня лейкоцитов: низкий риск - больные с уровнем лейкоцитов <10x10<sup>9</sup>/л; высокий риск - уровень лейкоцитов ≥10x10<sup>9</sup>/л.

**Мониторинг MRD** осуществлялся на основании определения химерного транскрипта PML-RARa в к/м методом ПЦР (методика, аналогичная инициальной) в контрольных точках: восстановление гемопоэза после каждого курса интенсивной ПХТ (индукция, консолидация, интенсификация), далее каждые 3-4 месяца в течение 3-4 лет от начала терапии.

**Финальная стратификация на группы риска** осуществлялась ретроспективно при анализе отдаленных результатов терапии. Основанием для стратификации явились результаты исследования MRD после курса интенсификации, перед началом ПТ. Группа очень высокого риска - больные в полной гематологической ремиссии (ПР) с сохранением транскрипта PML/RARa после курса интенсификации, независимо от инициально определенной группы риска. В данной точке контроль MRD выполнен 43 пациентам. Во время ПТ мониторинг MRD проводился 48 пациентам.

**Эффективность протокола** оценивали по частоте достижения ремиссии, случаев рефрактерности, частоте развития рецидивов, по вероятности бессобытийной, безрецидивной, общей выживаемости.

**Токсичность протокола** оценивали по показателям индукционной летальности, смертности в ремиссии; частоты побочных эффектов АТРА и дифференцировочного синдрома. Побочными эффектами АТРА считали головную боль, тошноту, рвоту, сухость кожи и слизистых, pseudotumor cerebri, артериальную гипертензию, хейлит, кожную сыпь во время терапии АТРА, которые оценивались описательно. Синдром

АТРА диагностировали как клинический симптомокомплекс ( $\geq 2$  признаков) при отсутствии других причин: 1) температура тела  $>37,8^{\circ}\text{C}$ ; 2) поражение легких (кашель, одышка, гипоксемия ( $\text{SaO}_2 < 95\%$ ), аускультативные изменения, мультифокальные инфильтраты в легких, реакции плевры); 3) задержка жидкости (отечный синдром, прибавка веса); 4) полисерозит (выпот по данным УЗИ, Эхо-КГ, КТ, R-графии в плевральных, перикардальной, брюшной полостях); 5) нарастание уровня лейкоцитов. Кардиотоксичностью считали клиническую картину сердечной недостаточности, изменения на ЭКГ в виде нарушений ритма, снижения вольтажа зубцов, признаков ишемического поражения миокарда; снижение фракции выброса  $< 50\%$ , дилатацию полостей сердца по данным Эхо-КГ.

**Сопроводительная терапия.** Трансфузии тромбоконцентрата до констатации ремиссии проводились для поддержания уровня тромбоцитов  $> 30 \times 10^9/\text{л}$ ; трансфузии СЗП - при геморрагическом синдроме и/или при признаках коагулопатии (до купирования). Трансфузии эритромаcсы проводились для поддержания уровня гемоглобина  $> 80\text{г/л}$ . Терапия E-AKK или транексамовой кислотой - при геморрагическом синдроме и при коагулопатии. Тактика антимикробной и противогрибковой профилактики и терапии - в соответствии со стандартными принципами, принятыми в конкретном медицинском центре. Профилактика кардиотоксичности проводилась препаратом дексразоксан (кардиооксан) в дозе  $900\text{ мг/м}^2$  перед каждым введением DNR в интенсификации. Гидратирующие кремы, мази, гигиенические помады во время терапии АТРА. Терапия синдрома АТРА включала немедленное назначение дексаметазона (Dexa) в дозе  $20\text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ , кислородотерапию, диуретики. При манифестации синдрома АТРА до начала ПХТ, химиотерапия индукции начиналась в день регистрации симптомов, АТРА не отменяли.

### **Терапия рецидивов**

Терапия индукции второй ремиссии проводилась 8 пациентам в различных центрах без единого плана. Три пациента получили АТРА в комбинации с ПХТ (цитозин-арабинозид+антрациклины/Mit, суммарная доза  $150\text{-}180\text{ мг/м}^2$  по DNR); 5 пациентов получили АТО  $0,15\text{ мг/кг/сутки} \pm$  АТРА (добавление АТРА лимитировано предыдущим курсом АТРА, интервал  $\geq 3$  месяца), из них 2 пациента получили дополнительно митоксантрон (Mit) с целью контроля дифференцировочного синдрома (при росте лейкоцитов  $\geq 6 \times 10^9/\text{л}$  либо клинической манифестации,

подобной дифференцировочному синдрому при терапии АТРА: лихорадка, отечный синдром, прибавка в весе; терапию АТО±АТРА не прерывали). Терапия АТО±АТРА в индукции продолжалась до достижения ремиссии, не более 50 дней. С целью консолидации второй ремиссии 6 пациентов получили курсы моно-АТО в дозе 0,15мг/кг/сутки №14 е/д, перерыв 14 дней с контрольным исследованием MRD. Количество курсов зависело от достижения МР (1-3). При сохранении МР в двух образцах к/м с интервалом в 1 месяц осуществлялась мобилизация СКПК (курс HD-ARA-C: 3000 мг /м<sup>2</sup> № 6, стимуляция гемопоэза G-CSF в дозе 20 мкг/кг/сутки, старт стимуляции в день лейкоцитов  $\geq 1,0 \times 10^9$ /л). Условия проведения ауто-ТГСК: доза CD34+клеток  $> 5 \times 10^6$ /кг, отсутствие PML/RARa в продукте афереза (7 пациентов). У большинства пациентов (5 человек) базовыми препаратами в кондиционировании перед ауто-ТГСК были мельфалан и HD-ARA-C, детали подробно далее. При наличии экстрамедуллярных очагов применяли локальную лучевую терапию (2 пациента). Семь пациентов на различных этапах получили терапию ГО в дозе 3,7-9мг/м<sup>2</sup>. Профилактика вено-окклюзивной болезни печени (ВОБ) проводилась дефибротидом в дозе 25 мг/кг/сутки в течение 14 дней. Профилактика нейролейкоза: 3 интратекальных введения цитозин-арабинозида. После ауто-ТГСК мониторинг MRD продолжался каждые 3 месяца в течение 3-х лет.

При анализе основных результатов терапии контрольную группу составили пациенты, получившие терапию в рамках предыдущей версии протокола (ОПЛ-93-98), в анализ которого включен 61 пациент. Исследование было выполнено в 8 медицинских центрах России и Беларуси с 1993 по 2003 год. Основные отличия от протокола ОПЛ-2003: суммарная доза антрациклинов составила 495 мг/м<sup>2</sup>, разовая доза АТРА на всех этапах терапии - 45мг/м<sup>2</sup>. Рецидивы были гематологическими, терапия которых состояла из АТРА+ПХТ (4 пациента). Результаты исследования опубликованы (А.В.Беспалова, Е.В.Самочатова, 2005).

### **Критерии оценки протокола терапии**

Полная гематологическая ремиссия (ПР) - нормоклеточный костный мозг при  $< 5\%$  атипичных промиелоцитов и полном восстановлении гемопоэза (гранулоциты  $> 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $> 100 \times 10^9$ /л), нормализация коагулограммы, отсутствие экстрамедуллярных очагов и инициальных клинических проявлений.

Молекулярная ремиссия (МР) - полная гематологическая ремиссия и отсутствие транскрипта PML/RARa в к/м методом, аналогичным инициальному

Индукционная летальность - смерть позже 72 часов от начала терапии в течение индукции до момента констатации ремиссии

Рецидив, молекулярный - двухкратное выявление транскрипта PML/RARa с интервалом 2 недели методом, аналогичным инициальному, после констатации МР.

Рецидив, гематологический - выявление атипичных промиелоцитов в к/м при обнаружении транскрипта PML/RARa более чем через 1 месяц от констатации ПР.

Рецидив, экстрамедуллярный - очаговые инфильтративные образования (кожа, подкожно-жировая клетчатка, мягкие ткани и др.), подтвержденные морфо-гистохимическими, молекулярно-генетическими методами.

Бессобытийная выживаемость (Event-Free Survival, EFS) – определяется как время от момента диагноза до события; событиями считаются: рефрактерность, рецидив или смерть от любой причины.

Безрецидивная выживаемость (Relapse-Free Survival, RFS) – продолжительность наблюдения от момента достижения ремиссии до рецидива.

Общая выживаемость (Overall survival, OS) – время от диагноза до смерти по любой причине.

**Статистический анализ.** Для анализа результатов исследования создана база данных Microsoft Access 2002-2003. Вероятность общей (OS), бессобытийной (EFS), безрецидивной (RFS) выживаемости рассчитаны по методу Каплана-Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank критерий. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий  $\chi$ -квадрат или критерий Фишера. Статистические вычисления выполнены с помощью программы Microsoft Excel, Biostat, STATISTICA 6.0. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Расчеты проведены на 01.05.2010г.

## **Результаты исследования**

### **Общая характеристика**

Из 70 зарегистрированных пациентов с ОПЛ 9 исключены из анализа результатов протокола ОПЛ-2003: 7 пациентов - ранняя летальность (10%), у 5 из них причина смерти - кровоизлияние в головной мозг (медиана инициального лейкоцитоза  $100 \times 10^9/\text{л}$ ); 2 пациента - верификация диагноза не выполнена: не обнаружены ни t(15;17), ни PML/RARa при проведении полного объема

диагностических исследований. Таким образом, в анализ результатов терапии включен 61 пациент, 34 мальчика и 27 девочек (1,26:1). Возраст на момент диагноза составил от 1,3 года до 17,7 лет (медиана 11,3 года). Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рис.2.



Рисунок 2. Распределение больных по возрастным группам

**Инициальные клинические данные** представлены в табл.1.

Таблица 1. Инициальные клинические данные

Клинический признак	n (%)
Кожный геморрагический синдром	47 (94)
Гепатомегалия (+1 +7см)	28 (56)
Лихорадка	27 (51)
Слабость, вялость, утомляемость	23 (46)
Геморрагический синдром, слизистые	22 (44)
Кровотечения	20 (40)
Спленомегалия (+1 +6см)	15 (30)
Неврологические симптомы	13 (26)
Очаги инфекции	12 (24)
Боли в суставах	5 (8)
Гипертрофия десен, миндалин, л/у	4 (6)
Хлоромный рост	1 (2)
Тромбоз/флебит	1 (2)

Наиболее постоянный клинический симптом при ОПЛ – геморрагический синдром различной степени выраженности: кожный в виде петехий, экхимозов, гематом (94%), кровоизлияния на слизистых оболочках рта, миндалин, глаз (44%), кровотечения (40%) (носовое, десневое, гемофтальм, желудочно-кишечное, почечное, маточное).

**Инициальные лабораторные данные**

Инициальный уровень лейкоцитов составил  $0,5 - 102,5 \times 10^9/\text{л}$  (медиана  $2,6 \times 10^9/\text{л}$ ). Инициальное распределение пациентов по группам риска в зависимости от уровня лейкоцитов представлено на рис.3



Рисунок 3. Инициальное распределение пациентов по группам риска

Большинство пациентов (47 человек) составили группу низкого риска (77%), группу высокого риска - 14 человек (23%), из них лейкоцитоз  $>50 \times 10^9/\text{л}$  наблюдался у 4 пациентов (7%).

Инициально лабораторные признаки коагулопатии выявлены у 55% пациентов. Инициальное поражение ЦНС было у 1 из 44 пациентов (2 %).

Диагноз установлен по характерным морфо-цитохимическим особенностям лейкоцитарной популяции к/м у всех пациентов. М3V описан у 7 пациентов (10 %).

Диагноз ОПЛ подтвержден обнаружением  $t(15;17)$  и/или PML/RARa у 61 пациента (87%). Стандартное цитогенетическое исследование к/м проводилось 27 пациентам,  $t(15;17)$  обнаружена у 22 пациентов (82%), у 4 больных был нормальный кариотип, в 1 случае - исследование неинформативно. У 2 из этих 5 пациентов диагноз подтвержден обнаружением PML/RARa методом ПЦР. В 2 случаях (7%) выявлены дополнительные хромосомные абберации:  $t(3;6)(q26;q21)$ ,  $13q-$  и  $der5p t(5;17)$ . Молекулярно-генетическое исследование к/м методом ПЦР проведено у 61 пациента (87%), в 59 случаях обнаружен химерный транскрипт PML/RARa. В 2 случаях (3,3%) дополнительно обнаружена  $dup11 MLL/MLL$  (оба пациента до 4 лет), еще в 1 случае (1,6%) - мутация FLT3 ITD.

### Результаты терапии и их сравнительный анализ

Группы сравнения (пациенты по протоколам ОПЛ-93-98 и ОПЛ-2003) не различались по инициальным характеристикам (табл.3). Сравнение результатов терапии по протоколам ОПЛ-2003 и ОПЛ-93-98 представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты терапии по протоколам ОПЛ-2003 и ОПЛ-93-98

Показатель	ОПЛ-93-98	ОПЛ-2003	p
Наблюдение, годы	7-17	2-7	
Включены в анализ, n	61	61	
Возраст (медиана) годы	10,3 лет (1-18)	11,3 лет(1,3-18)	
Пол, м/д	31/30	34/27	p=0,717
Низкий риск, n	37	47	
Высокий риск	24	14	p=0,08
M3V	8	7	p=1,0
Инициальный нейролейкоз	4	1	p=0,361
Синдром АТРА, n (%)	7 (12%)	9 (15 %)	p=0,769
Летальность при с-ме АТРА, n (%)	2 (29 %)	0	p=0,175
Смерть в индукции, n (%)	4 (7%)	2 (3,2%)	p=0,675
Достижение ремиссии, n (%)	57 (93,4 %)	59 (96,7%)	p=0,635
Смерть в ремиссии, n (%)	2 (3,5%)	2 (3,4%)	p=0,636
Рецидив гематологический/ комбинированный, n %	4/ 0 7%	9/2 15%	p=0,266
Достигли второй ремиссии, n (%)	2 (50%)	8 (100%)	p=0,2
Живы в > первой ремиссии, n (%)	0	7 (78%)	<b>p=0,02</b>
Выбыли из исследования, n	1	1	p=0,61
Живы в первой ремиссии, n (%)	50 (87%)	47 (80%)	p=0,654
EFS	84 ± 5 %	78 ± 5 %	p=0,50
RFS	93± 4 %	84± 5 %	p=0,14
OS	84± 5 %	90± 4 %	p=0,32

#### Эффективность и токсичность протокола ОПЛ-2003.

**Достижение ремиссии.** 59 пациентов (96,7%) достигли ПР, медиана достижения ПР -39 (25-62) дней. Большинство пациентов (56%) достигли ПР в сроки 36-45 дня, 4 пациентам (7%) потребовалось более 45 дней (до 62 дня).

Случаев рефрактерности нет.

**Смерть в индукции** - 2 пациента (3,2%). Оба пациента из низкой группы риска умерли на 21 день индукции в аплазии кроветворения из-за тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений.

**Смерть в ремиссии** - 2 пациента (3,4%) – оба высокой группы риска. Один больной умер в индуцированной аплазии кроветворения после курса интенсификации, причина – респираторный дистресс-синдром, сепсис. Другой пациент умер во время ПТ, причина - тяжелый грипп.

#### Результаты протокола ОПЛ-2003 представлены на рис. 4,5,6:

Рисунок 4. Бессобытийная выживаемость пациентов, получавших ОПЛ-2003.

Рисунок 5. Безрецидивная выживаемость пациентов, получавших ОПЛ-2003.

Рисунок 6. Общая выживаемость пациентов, получавших протокол ОПЛ-2003.

**При сравнении результатов протоколов (ОПЛ-93-98 и ОПЛ-2003)** получены следующие данные (представлены на рис.7,8,9):

Рисунок 7. Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от протокола (ОПЛ-93,98 и ОПЛ -2003).

Рисунок 8. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от протокола (ОПЛ-93,98 и ОПЛ -2003).

Рисунок 9. Общая выживаемость пациентов в зависимости от протокола.

Таким образом, статистически значимых различий в результатах двух протоколов не получено. Снижение доз базовых препаратов не оказало влияния на показатели выживаемости (RFS, EFS, OS). Следует отметить, что на протоколе ОПЛ-2003 отмечено большее число рецидивов по сравнению с ОПЛ-93-98 (9 против 4), а вероятность OS не снизилась, что связано, вероятно, с уменьшением общей токсичности терапии и более эффективным лечением рецидивов на протоколе ОПЛ-2003.

#### **Токсичность АТРА.**

**Побочные эффекты АТРА** в индукции более выражены, требовали лечебных мер. Данные о побочных эффектах АТРА в индукции есть у 27 пациентов (44%), они развивались в первые двое суток от начала терапии АТРА (табл.4).

Таблица 4. Побочные эффекты терапии АТРА в индукции

	n (%)	Лечение
Головная боль	14 (52)	Деха, обезболивание
Тошнота, рвота	10 (37)	Деха, антиэметики
Сухость кожи, слизистых	8 (30)	Кремы, мази, гигиеническая помада
Хейлит	6 (22)	Обработка слизистых, а/б
Повышение АД	3 (11)	Гипотензивные препараты
Кожная сыпь	2 (7)	Нет

Флебит/ тромбоз	2 (7)	А/б, удаление катетеров
Pseudotumor cerebri	2 (7)	Деха, диуретики
Боль в глазах	1 (3)	Деха

Наиболее частой и болезненной проблемой являлась выраженная головная боль (52%), требующая обезболивающей терапии, наилучшим эффектом обладал Деха с продолжительностью терапии 3-12 (медиана 8) дней. После 15-20 дня АТРА интенсивность головных болей уменьшалась и купировалась к достижению ПР. Серьезной проблемой также являлась тяжелая рвота и тошнота, резистентная к терапии антагонистами серотониновых рецепторов и метоклопрамидом. Деха эффективно контролировал данные симптомы. Сухость кожи и слизистых отмечена у трети пациентов и корригировалась гидратирующими мазями, кремами, гигиенической помадой. Вторичное инфицирование слизистых губ с развитием хейлита, требующее а/б-терапии, отмечено у 6 (22%) пациентов. Повышение АД зарегистрировано у 3 (11%) пациентов, им понадобилась длительная гипотензивная терапия. Редкие побочные эффекты: пятнисто-папулезная сыпь, флебит вен конечностей, тромбоз ЦВК, потребовавший удаления ЦВК и а/б-терапии, гепарин не назначался. Ни в одном случае АТРА не отменяли.

Клиника pseudotumor cerebri в индукции наблюдалась у 2 пациентов (7%), данные представлены в табл.5.

Таблица 5. Клинические проявления pseudotumor cerebri в индукции.

Пол	М	Ж
возраст	1г.4 мес.	3г.5мес.
Группа риска	Высокая	Низкая
Дебют, день АТРА	16	5
Клинические симптомы	Головная боль, вялость, сонливость, апатия, приступы беспокойства, лихорадка, рвота, рост лейкоцитов	Головная боль, рвота, тошнота, двоение в глазах, косоглазие
Глазное дно	застой	Выраженный застой
КТ / MRT головного мозга	Атрофия коры больших полушарий, атрофическая вентрикуломегалия	Атрофия коры больших полушарий
Лечение	Деха 20 мг/м <sup>2</sup> № 4	Деха 1 раз в 3 дня №11, лазикс

Исследований ликвора не проводилось, АТРА не отменяли. Терапия Деха, диуретиками - с положительным эффектом. Во время других этапов лечения с

АТРА повторения осложнения у данных пациентов не наблюдалось. При проведении курса интенсификации у 2 больных (3,4%) отмечалась клиника, подобная *pseudotumor cerebri* (возможно, суммация нейротоксичности АТРА и HD-ARA-C) с дебютом на 13 день АТРА. После диагностических исследований (ликворограмма, осмотр глазного дна, МРТ головного мозга) проведена терапия Деха в течение 6 и 10 дней, соответственно, диуретики - с положительной динамикой, АТРА не отменяли.

**Дифференцировочный синдром (синдром АТРА)** наблюдался только во время индукции у 9 пациентов (15%), сроки возникновения с медианой 11 (2-35) дней АТРА. Клинические симптомы: лихорадка - 100%, поражение легких - 89%, задержка жидкости/отеки/прибавка веса - 56%, полисерозит (гидроторакс, гидроперикард, асцит) - 33%, рост лейкоцитов - 33%. Наблюдались различные сочетания клинических симптомов, от 2 до 5 (медиана 3) на каждого больного. У 3 из 9 пациентов зарегистрировано волнообразное течение (1-3 эпизода) синдрома АТРА. Сроки эпизодов: ранний (2-4 дни) - у 3 человек, стандартный (9-16 дни) - у 6, поздний (24-35 дни) - у 3. Возраст, пол, группа риска, МЗV не коррелировали с риском развития синдрома АТРА. У всех пациентов с синдромом АТРА терапия Деха была эффективна, медиана длительности терапии Деха составила 7 (3-23) дней. АТРА отменена только в одном случае (длительность терапии АТРА к моменту отмены составила 36 дней). Начало химиотерапии индукции из-за развития клиники синдрома АТРА потребовалось в 2 случаях (4 день АТРА). Эвакуация полостного выпота оперативным путем проводилась в одном случае (асцит с абдоминальным болевым синдромом). Все больные нуждались в кислородотерапии маской, необходимости проведения ИВЛ и назначения инотропной поддержки не было. Летальных исходов не было.

Кардиотоксичность наблюдалась во время 1-го года терапии у 2 пациентов (3,2%) в виде снижения фракции выброса <50% - 1 пациент, нарушения ритма - 1; оценка отсроченной кардиотоксичности не завершена.

**Динамика лабораторных показателей.** Медиана нормализации показателей коагулограммы на фоне терапии индукции составила 10 (8-13) дней АТРА. Медиана дней, когда пациенты нуждались в е/д трансфузиях СЗП, Е-АКК и е/д контрольных исследованиях коагулограммы, составила 8 (6-12) дней. Медиана восстановления уровня тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  - 23 (22-28) день АТРА, опережает медиану восстановления нейтрофильного ростка (до 35 дня). Число трансфузий

тромбоконцентрата 6-22 раз, число трансфузий эритроцитной массы 2-6 раз.

Сроки парциального восстановления гемопоеза после курса консолидации (тромбоциты  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоциты  $\geq 0,500 \times 10^9/\text{л}$ ) составили 10-15 дней от окончания ПХТ, после курса интенсификации - 11-18 дней.

**Оценка результатов мониторинга MRD** проводилась у 48 из 56 пациентов (86%), данные о результатах мониторинга во время интенсивного этапа терапии представлены в табл.6.

Таблица 6. Результаты мониторинга MRD и частота рецидивов в зависимости от ПЦР-статуса в контрольных точках

	n	ПЦР-* n	Рецидив среди ПЦР- n (%)	ПЦР+ ** n	Рецидив среди ПЦР+ n (%)	p
После индукции	37	14	1 (7)	23	7 (30)	p=0,123
После консолидации	36	27	4 (15)	9	3 (33)	p=0,33
После интенсификации	<b>43</b>	<b>35</b>	<b>5 (14)</b>	<b>8</b>	<b>4 (50)</b>	<b>p=0,046</b>

ПЦР -\* - ПЦР-негативные пациенты, отсутствие PML/RARa

ПЦР+ \*\* - ПЦР-позитивные пациенты, сохранение PML/RARa

Большинство пациентов - 23 (62%) после курса индукции оставались ПЦР-позитивными. Доля ПЦР-негативных пациентов в процессе терапии закономерно увеличивалась. Факт достижения MR важен, однако скорость достижения MR в интенсивной фазе терапии не имеет решающего значения для риска развития рецидива. После курса интенсификации, перед ПТ, обследовано 43 пациента, которым на основании этой информации определялась финальная группа риска. Восемь пациентов (14% от всех пациентов) после интенсивной фазы терапии, перед началом ПТ оставались ПЦР-позитивными и составили группу очень высокого риска развития рецидива. Характеристика этих пациентов: изначально в группе высокого риска было 2 пациента, низкого риска - 6; у 1 пациента - M3V, FLT3, синдром ATRA; сроки достижения ПР 28-62 (медиана 32) дня, у 2 пациентов >45 дня (46;62). Из 8 человек группы очень высокого риска рецидив в дальнейшем развился у 4 (50%), хотя 7 человек из этой группы достигли MR с медианой 4 месяца (1-7) от начала ПТ. У одного пациента одновременно с определением группы очень высокого риска диагностирован экстрамедуллярный рецидив. У одной больной на 36 месяце от начала терапии однократно выявлен PML/RARa, последующий мониторинг в

течение 3 лет каждые 3 месяца подтверждал сохранение МР.

Таким образом, недостижение МР после интенсивного этапа терапии по протоколу ОПЛ-2003 является неблагоприятным прогностическим фактором для развития рецидива. Пациенты группы очень высокого риска имеют достоверно более высокий риск рецидива по сравнению с ПЦР-негативными пациентами, независимо от инициальной группы риска и достижения МР в дальнейшем.

В таблицах 7 и 8 представлено сравнение двух вариантов стратификации на группы риска развития рецидива: инициальное разделение по инициальному уровню лейкоцитов и финальное выделение группы очень высокого риска на основании результата мониторинга MRD после курса интенсификации, перед ПТ.

Таблица 7. Инициальное разделение пациентов на группы риска.

	Пациенты, n	Смерть в индукции	Смерть в ремиссии	Рецидивы, n	% рецидивов	p
Низкий риск	47	2	0	5	11	
Высокий риск	14	0	2	4	33	p=0,153

Таблица 8. Финальное разделение пациентов на группы риска

	Пациенты, n	Рецидивы, n	% рецидивов	p
Низкий риск	39	3	10	p=0,02
Высокий риск	12	2		
<b>Очень высокий риск</b>	<b>8</b>	<b>4</b>		

При сравнении двух вариантов стратификации на группы риска для прогнозирования рецидива статистически доказано преимущество финальной стратификации с выделением группы очень высокого риска развития рецидива на основании результатов мониторинга MRD.

Оценивая значимость финального разделения на группы риска, рассмотрены показатели EFS, RFS и OS пациентов в зависимости от группы риска (рис.10,11,12):

Рисунок 10. Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от группы риска.

Рисунок 11. Безрецидивная выживаемость в зависимости от группы риска.

Рисунок 12. Общая выживаемость пациентов в зависимости от группы риска.

Таким образом, доказано значение выделения группы очень высокого риска на основании результатов MRD после курса интенсификации, перед ПТ, для прогнозирования риска рецидива. Для пациентов группы очень высокого риска целесообразно проведение дополнительной интенсификации терапии.

**Рецидивы** диагностированы у 9 пациентов (частота 15%) из различных групп риска: 3 - низкого, 2 - высокого, 4 - очень высокого риска (рис.13). Срок развития рецидивов составил от 4 до 35 (медиана 23) месяцев (рис.14). У 2 пациентов развился комбинированный рецидив с поражением костного мозга и инфильтрацией лейкоэмическими клетками кожи и мягких тканей. Из инициальных характеристик можно отметить синдром ATRA - у 3 больных, M3V и FLT3 - у 1, dup11 MLL/MLL - у 1.

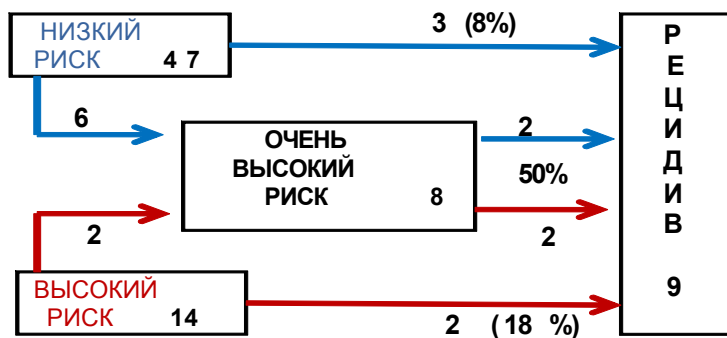


Рисунок 13. Распределение рецидивов в зависимости от групп риска.

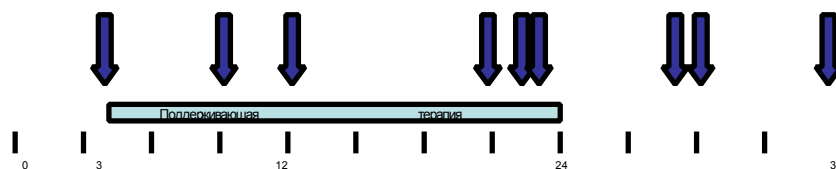


Рисунок 14. Сроки развития рецидива, в месяцах от начала терапии.

На первом году терапии, во время ПТ произошло 3 рецидива (на 4, 9 и 12 месяце терапии), 1-3 года от начала терапии - 5 рецидивов с медианой развития 23 месяца, 3 года - 1 рецидив, позже 3 лет - рецидивов не зарегистрировано. При мониторинге MRD у 3 из 9 пациентов диагностирован молекулярный рецидив (23, 23 и 30 месяц терапии), во всех случаях через 3, 4 и 12 недель развился гематологический рецидив. У остальных 6 пациентов мониторинг MRD проводился нерегулярно.

Терапия рецидивов проводилась 8 пациентам, один пациент умер от кровоизлияния в головной мозг до начала специфической терапии.

Терапию второй индукции в виде комбинации ATRA+ПХТ получали 3 человека, ATO±ATRA±Mit - 5 человек (данные представлены в табл.9)

Таблица 9. Индукция второй ремиссии и консолидация при рецидиве ОПЛ.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Индукция	ATRA +ATO	ATRA +ПХТ	ATRA +ПХТ	ATRA +ПХТ	ATRA +ATO+ Mit	ATO	ATO	ATRA +ATO+M it
Σ антрациклины, мг/м <sup>2</sup> по DNR	405	585	555	585	505	405	405	505
ATO в индукции, число введений	16	0	0	0	34	23	46	36
Достижение ПР, дни	43	40	39	50	45	32	44	37
MP после индукции	нет	нет	нет	да	да	нет	да	нет
Хлоромы	-	-	-	меньше	-	меньше	-	-
Аплазия кровообразования, дни	нет	27	22	30	12	нет	нет	14
Трансфузии	нет	да	да	да	да	нет	нет	да
Инфекции: -фебрильная нейтропения	нет	да да сепсис энтеро- -колит	да да	да да сепсис аспергилле гких	да да	нет	нет	да да

G-CSF	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет
Дни а/б	0	22	15	25	8	0	0	9
Дифференциров синдром, лечение	Да Dеха	нет	нет	нет	Да Mit Dеха	нет	нет	Да Mit
Курсы консолидации, n	2	3	3	3	1	2	5	2
GO в консолидации	нет		нет	нет	нет	да	да	нет
Число введений АТО до МР	30	28	28	0	34	38	46	50
Σ АТО, число введений	44	42	42	42	47	52	102	64

Все 8 пациентов достигли второй морфологической ремиссии с медианой 41 (32-50) день. У 2 пациентов с экстрамедуллярными очагами полной редукции образований не произошло, отмечено их уменьшение. МР после индукции достигнута у 3 пациентов (АТРА+ПХТ -1, АТО - 2).

В группе пациентов, получивших АТРА+ПХТ, зафиксировано больше инфекционных осложнений, более длительная аплазия кроветворения, трансфузионная зависимость, необходимость в G-CSF, по сравнению с пациентами, получивших в индукции АТО. Медиана продолжительности терапии АТО в индукции составила 34 (16-46) дня. Терапия АТО хорошо переносилась, побочные эффекты включали: утомляемость - у 2, сонливость - у 2, головная боль - у 2, кожная сыпь - у 1. В одном случае при мониторинге ЭКГ выявлена аритмия, дисметаболические изменения в миокарде, после перерыва в терапии в течение 8 дней, АТО возобновлен без повторения подобных явлений. Случаев удлинения интервала QT (>0,50сек) не выявлено.

У всех пациентов (3 человека) на комбинированной терапии АТРА+АТО наблюдались клинические либо лабораторные признаки дифференцировочного синдрома. В 2 случаях - нарастание лейкоцитов  $\geq 6 \times 10^9/\text{л}$  (10 и 9 день индукции) - для циторедукции добавлен Mit в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>. Еще в 1 случае наблюдались лихорадка, отеки, прибавка в весе без роста лейкоцитов (33 день АТРА, 6 день АТО), терапия Dеха 20 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней с положительной динамикой. Введения АТО и АТРА не прерывались.

Курсы консолидации (от 1 до 3) в виде моно-АТО (6 пациентов) проводились амбулаторно, не требовали установки ЦВК, хорошо переносились, не сопровождалась трансфузионной зависимостью, агранулоцитозом (только у 1-

уровень гранулоцитов  $0,200 \times 10^9/\text{л}$ ), инфекциями (опоясывающий герпес - у 1).

В 2 случаях курсы консолидации были модифицированы добавлением GO (ATO+GO; HD-ARA-C+ATRA+GO), которые были эффективны, в обоих случаях достигнута МР: у 1 - повторно, у 1 - впервые с дебюта заболевания при редукции хлором.

Все 8 пациентов достигли МР: 3 пациента – после индукции (ATRA+ПХТ-1, моно-АТО-1, АТО+АТРА+Mit-1); 3 пациента - после первого курса консолидации (моно-АТО-2, АТО+GO-1); 3 - после двух курсов консолидации (моно-АТО- 2, HD-ARA-C+ATRA+GO- 1, повторно). Медиана числа введений АТО, необходимых для достижения МР, составила 36 (0-50), в 2 случаях МР удалось достичь после добавления GO.

Семи пациентам выполнялась ауто-ТГСК на сроках 2,5-4 месяца от момента достижения второй МР.

Стимуляция G-CSF при мобилизации СКПК проводилась в течение 1-3 дней (старт на 14-23 день от окончания введения HD-ARA-C); число сеансов афереза СКПК от 1 до 3. Семь процедур получения СКПК эффективны (медиана мобилизованных CD34+ клеток составила  $19 \times 10^6/\text{кг}$ ), в одном случае мобилизовать достаточное количество CD34+ клеток не удалось. Данные о 7 проведенных ауто-ТГСК представлены в табл.10.

Таблица 10. Аутологичная ТГСК

	1	2	3	4	5	6	7
Кондиционирование	Bu 12 Melf 140	ARA-C 12 Melf 180 GO 6	ARA-C 12 Melf 180	ARA-C 12 Melf 180	ARA-C 12 Melf 180	Treo 42 Melf 140	ARA-C 12 Melf 180
CD34+, $\times 10^6/\text{кг}$	9	19	34	40	30	8	15
Приживление, день	+17	+12	+25	+13	+13	+15	+14
G-CSF				нет	нет	нет	
Начало, день	+10	+9	+24				+13
Длительность, дни	210	5	7				1
Инфекции	Лихорадка	Лихорадка, энтероколит	нет	нет	нет	нет	нет
Трансфузии:							
-эритромакса, раз	4 мес.	6	2	0	4	Н.д.	1
-тромбоконцен., раз	5 мес.	50	10	1	4	Н.д.	4
Другое		ВОБ					

У всех пациентов зафиксировано приживание трансплантата с медианой на +14 день. У пациента после кондиционирования с ГО, с гепатитом С в анамнезе, несмотря на профилактику дефибротидом, отмечено развитие ВОБ печени. У одного пациента наблюдалась длительная недостаточность трансплантата.

Посттрансплантационная терапия. Спустя 3 месяца после ауто-ТГСК (профилактика ВОБ печени) в качестве посттрансплантационной интенсификации использовали однократное введение ГО с медианой дозы 5,5 мг/м<sup>2</sup> (3,7-9) у тех 4 пациентов, которые ранее не получали ГО и имели удовлетворительную функцию трансплантата (исключены 2 пациента).

Инфузионные реакции на введение ГО включали: озноб, лихорадку, снижение АД, рвоту, слабость, наблюдались у 3 из 4 пациентов. Отмечалась трансфузионная независимость, аплазия кроветворения 12-18 дней, нетяжелые инфекции, дни а/б 5-8, терапия G-CSF - 2 пациента. У 3 пациентов развился однотипный очаг инфекции - выраженный тонзиллит (высев с миндалин - S.viridans). Профилактика ВОБ дефибротидом п.о. в течение 14 дней была успешна. В 1 случае отмечено повышение ОБР до 52 мкмоль/л, болезненность правого подреберья (суммация гепатотоксичного действия лекарственных препаратов).

Двум пациентам с экстремедуллярными поражениями кожи проводилась локальная лучевая терапия электронами (ебмЭВ): тотальное облучение кожи СОД 15 Грей, локальное облучение волосистой части головы СОД 30 Грей.

**Исходы.** После ауто-ТГСК рецидивировало 3 пациента (сроки повторных рецидивов: 4, 8, 38 месяцев после проведения ауто-ТГСК). Один из них умер спустя 12 месяцев в третьей гематологической ремиссии от осложнений гаплоидентичной ТГСК.

Таким образом, из 9 рецидивировавших пациентов живы 7 человек (78%) - рис.15, сроки наблюдения после ауто-ТГСК от 4 до 45 (медиана 33) месяцев. Пациентка, не получившая ауто-ТГСК, продолжает находиться в МР более 10 месяцев, на терапии.

**Группа сравнения.** Рецидивы на протоколе ОПЛ-93-98 лечились АТРА+ПХТ (4 пациента). Достижение второй ремиссии - 50 %, общая выживаемость - 0%.

Рисунок 15. Общая выживаемость рецидивировавших пациентов.

Таким образом, тактика терапии рецидивов, основанная на применении АТО и ауто-ТГСК в молекулярной ремиссии, является эффективной, выполнимой и может быть предложена для лечения рецидивов ОПЛ в дальнейшем.

### **Выводы**

- 1.** Существенная доля неблагоприятных исходов ОПЛ обусловлена ранней летальностью от геморрагических осложнений до начала специфического лечения либо в первые 72 часа от начала терапии.
- 2.** Терапия согласно протоколу ОПЛ-2003 со снижением доз АТРА (25 мг/м<sup>2</sup>) и DNR (405мг/м<sup>2</sup>) показала высокую эффективность, ее результаты сравнимы с результатами терапии стандартными дозами (ОПЛ-93,98). Терапия по протоколу ОПЛ-2003 выполнима в большинстве медицинских центров России и Беларуси. Результаты протокола: достижение полной гематологической ремиссии - 96,7%, рефрактерность - 0, смерть в индукции - 3,2%, смерть в ремиссии - 3,4%, бессобытийная выживаемость - 78% ± 5%, безрецидивная выживаемость - 84% ± 5%, общая выживаемость - 90% ± 4%.
- 3.** При терапии по протоколу ОПЛ-2003 побочные эффекты АТРА встречаются у 7-52% пациентов и эффективно контролируются дексаметазоном. Вероятность дифференцировочного синдрома в индукции составила 15%. Летальных исходов и необходимости ИВЛ не было, АТРА не отменялась. Упреждающая терапия с использованием Деха в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>/сутки, основанная на тщательном анализе клинических данных, позволяет купировать синдром АТРА и предотвращать летальность, ассоциированную с этим осложнением.
- 4.** Выявление химерного транскрипта PML/RARα после курса интенсификации, перед ПТ является неблагоприятным прогностическим фактором и позволяет выделить группу очень высокого риска развития рецидива. Результаты терапии у пациентов группы очень высокого риска, независимо от инициального уровня лейкоцитов, значимо хуже по сравнению с пациентами других групп риска: вероятность бессобытийной выживаемости - 47% ± 19%, безрецидивной выживаемости - 50% ± 18% (p=0,0214). Общая выживаемость остается высокой (88% ± 12%) благодаря эффективной терапии рецидивов

заболевания.

5. Рецидивы ОПЛ развились у 15%, с медианой развития 23 месяца (4-35), у 2 пациентов развился комбинированный рецидив с поражением кожи и костного мозга. За молекулярным рецидивом всегда следует гематологический с интервалом в 3-12 недель. Используемая тактика терапии рецидивов с применением АТО, ауто-ТГСК и локальной лучевой терапии является выполнимой и показала высокую эффективность: второй гематологической и молекулярной ремиссии достигли 8 пациентов (100%), получивших терапию, общая выживаемость рецидивировавших пациентов составила 78% (7 из 9) при сроках наблюдения от 4 до 45 (медиана 33) месяцев от проведения ауто-ТГСК. Повторный рецидив развился у 3 больных (4, 8, 38 месяцев после ауто-ТГСК).
6. Терапия АТО ассоциирована с низкой токсичностью (гематологической и висцеральной) и может выполняться в амбулаторных условиях. Случаев удлинения интервала QT не зарегистрировано. При совместном использовании АТО+АТРА у всех пациентов развился дифференцировочный синдром, терапия митоксантроном и дексаметазоном эффективно его контролирует.

### **Практические рекомендации**

1. Подозрение на диагноз ОПЛ, основанное на морфологическом исследовании костного мозга в сочетании с геморрагическим синдромом и/или коагулопатией, является ургентной ситуацией, требующей немедленного начала терапии АТРА, интенсивной заместительной терапии тромбоконцентратом и СЗП до генетической верификации диагноза, независимо от результатов иммунофенотипирования костного мозга.
2. Диагноз ОПЛ должен быть подтвержден обнаружением t(15;17) и/или химерного транскрипта PML/RAR $\alpha$ . Обязательно исследование MRD методом ПЦР после курса интенсификации, перед началом ПТ, с целью выделения группы больных очень высокого риска рецидива. В этой группе целесообразна дополнительная интенсификация терапии (протокол ОПЛ-2008).
3. Морфологическое исследование аспирата костного мозга до 36 дня индукции АТРА не оправдано. Исследование MRD после курса индукции

прогностического значения не имеет и не рекомендуется (только в рамках клинического исследования).

4. Развитие лихорадки, респираторной симптоматики, отеков, прибавки веса, полисерозита, а также рост лейкоцитов у больного ОПЛ во время терапии АТРА и/или АТО в индукции, должны трактоваться как признаки дифференцировочного синдрома и являются показанием к немедленной терапии дексаметазоном в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>/сутки до купирования симптомов.
5. Появление транскрипта PML/RARa при мониторинге MRD в статусе ремиссии требует обязательного повторного исследования через 2 недели, при сохранении химерного транскрипта констатируется молекулярный рецидив, за которым всегда следует гематологический. Абсолютная корреляция молекулярного и гематологического рецидива обуславливает необходимость проведения противорецидивной терапии при развитии МР.
6. В терапии рецидивов целесообразно использовать триоксид мышьяка (АТО). Сочетание с АТРА оправдано при интервале  $\geq 3$  месяцев от предыдущего курса АТРА. Введение антрациклинов/Mit необходимо для контроля дифференцировочного синдрома у пациентов с ростом уровня лейкоцитов  $\geq 6 \times 10^9$ /л или клинической манифестацией синдрома. Клиническая картина синдрома и тактика терапии идентичны синдрому АТРА. Мониторинг во время терапии АТО должен включать гемограмму и б/х (электролиты, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, мочевины, креатинин) - 3 р/нед, ЭКГ- 2 р/нед, Эхо-КГ- 1 р/ 2 нед, контроль веса - е/д.
7. Для мобилизации СКПК целесообразно использовать комбинацию HD-ARA-C (3000мг/м<sup>2</sup> №6) и G-CSF 20 мкг/кг/сутки. Обязательным условием выполнения ауто-ТГСК является отсутствие транскрипта PML/RARa в продукте афереза. Использование мельфалана в качестве базового миелоаблативного препарата безопасно и эффективно.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Д.Д.Байдильдина, М.А.Масчан, Е.В.Скоробогатова, М.Э.Дубровина, Ю.В.Румянцева, А.А.Масчан, А.Г.Румянцев, Е.В.Самочатова « Рецидивы острого промиелоцитарного лейкоза у детей: опыт терапии с применением триоксида мышьяка и трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток». Терапевтический архив 2010, №7: с.20-25

2. Е.В.Самочатова, Байдильдина Д.Д., М.А.Масчан, Н.Н.Савва, О.П.Хлебникова, А.В.Шамардина, Ю.Е.Марейко, Г.А.Цаур, Т.О.Ригер, М.М.Шнейдер, Ю.В.Румянцева, Т.В.Наседкина, Т.В.Савицкая, А.А.Масчан. «Эффективность терапии острого промиелоцитарного лейкоза у детей с использованием полностью трансретиноевой кислоты, цитозин-арабинозида и сниженных доз антрациклинов». Онкогематология. 2008, №3, с 8-17.
3. Е.В.Самочатова, А.А.Масчан, О.В.Алейникова, Д.Д.Байдильдина, А.В.Беспалова «Долгосрочные результаты комбинированного лечения острого промиелоцитарного лейкоза у детей и подростков с использованием генно-направленной терапии». Терапевтический архив 2007, №7: с.26-30
4. А.В.Беспалова, Е.В.Самочатова, О.В.Алейникова, Д.Д.Байдильдина, Г.А.Новичкова, М.А.Масчан, Е.В. Сунцова, О.А.Тиганова, А.В.Шамардина, Л.Г.Фечина, О.В.Стренева, Г.П.Павлова, Н.С.Осмульская, Г.М.Сычева, Т.В.Феоктистова, Н.В.Чаплыгина, А.А.Масчан «Результаты лечения острого промиелоцитарного лейкоза у детей и подростков по данным мультицентрового исследования (Беларусь-Россия)». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2005, т.4, №1: с.25-31
5. Samochatova E.V, Maschan A.A., Shneider M.M., Baidildina D.D., Tiganova O.A., Timakov A.M., Aleynikova O.V, Bespalova A.V., Rumiantsev A.G. “Long-term results of treatment of promyelocytic leukemia PML in children with ATRA and chemotherapy. Abstracts of the International Symposium “Acute Leukemias X” Munich, Germany, February 21-25, 2004, Abstract S14
6. Samochatova E.V., Aleynikova O.V., Maschan A.A., Shneider M.M., Baidildina D.D., Tiganova O.A., Timakov A.M., Shamardina A.V., Rumiantsev A.G. “Outcome of promyelocytic leukemia APL in children and adolescents treated with chemotherapy (CT) and ATRA (multicenter Russia-Belarus study). Abstracts of the 5 th Bi-annual Symposium of Childhood Leukemia -Noordwijkerhout, the Netherlands, 30 April-2 May, 2006, Abstract PO78.

#### Список сокращений в тексте автореферата

ATRA	- полностью-транс-ретиноевая кислота, «Весаноид»
ATO	- триоксид мышьяка, «Асадин»
CD34+	- гемопоэтические стволовые клетки
GO	- гемтузумаб озогамидин
G-CSF	- гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор
Dup 11 MLL/MLL	- реанжировка MLL-гена в виде тандемной дупликации
Деха	- дексаметазон

DNR	- даунорубицин
HD-ARA-C	- высокие дозы цитозин-арабинозида
FLT3 ITD	- генетическая мутация в виде внутренней тандемной дупликации
Mit	- митоксантрон
Mtx	- метотрексат
MRD	- minimal residual disease, минимальная резидуальная болезнь
MRT	- магнитно-резонансная томография
M3V	- гипогранулярный вариант ОПЛ
PML/RARa	- химерный ген при t (15;17)
R- графия	- рентгенографическое исследование
SaO <sub>2</sub>	- сатурация
АД	- артериальное давление
А/б	- антибиотики
АЧТВ	- ассоциированное частичное тромбопластиновое время
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
Б/х	- биохимический анализ крови
ВОБ	- веноокклюзивная болезнь
Е-АКК	- эпсилон-аминокапроновая кислота
ИБЛ	- искусственная вентиляция легких
КТ	- компьютерная томография
к/м	- костный мозг
МР	- молекулярная ремиссия
ОМЛ, ОПЛ лейкоз	- острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный
оБР	- общий билирубин
ОПЛ-93-98,2003	- протоколы лечения ОПЛ (Россия-Беларусь), год начала
ПИ	- протромбиновый индекс, %
ПР	- полная ремиссия
ПХТ	- полихимиотерапия
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
СКПК	- стволовые клетки периферической крови
ПТ	- поддерживающая терапия
р/нед	- количество раз в неделю
СЗП	- свежезамороженная плазма
ТГСК	- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ЦВК	- центральный венозный катетер
Эхо-КГ	- эхокардиография
ЭКГ	- электрокардиография
«7+3»	- курс ПХТ: цитозин-арабинозид 100мг/м <sup>2</sup> №14+даунорубицин №3