

А.В. Землянский, С.А. Дудкин, Д.В. Глушков,
М.Ю. Горошкова, Е.П. Шабашкевич, Ф.К. Манеров

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
МУЗ Городская детская клиническая больница № 4,
г. Новокузнецк

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПО ПРОТОКОЛУ APL-93

Проведен анализ лечения 5 пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом с применением полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА), рубомицина и цитозара. Все больные ответили на лечение и находятся в ремиссии. Бессобытийная выживаемость у этих пациентов составила 100 %. Показано, что лечение острого промиелоцитарного лейкоза по протоколу APL-93 является высокоэффективным методом терапии и отличается высоким уровнем достижения гематологической ремиссии и долгосрочной неосложненной выживаемостью.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, весаноид, рубомицин.

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) является специфическим вариантом острого нелимфобластного лейкоза, для которого характерен ярко выраженный геморрагический синдром вследствие фибринолиза и коагулопатии при отсутствии гепатоспленомегалии. Доля ОПЛ составляет 5-10 % среди всех нелимфобластных лейкозов.

Морфологическим субстратом ОПЛ являются лейкемические промиелоциты, крупные клетки с яркой специфической зернистостью. В середине XX века в Китае была установлена способность трансретиноевой кислоты (АТРА, препарат «Весаноид») вызывать гематологическую ремиссию у 90 % больных ОПЛ. Данный препарат вызывал дифференцировку лейкемических промиелоцитов в гранулоциты и последующий их апоптоз. С целью предотвращения рецидивов в последующем, была доказана необходимость сочетания терапии весаноидом с рубомицином и цитозаром. Вследствие этого открытия, в терапевтическом отношении ОПЛ отличается высоким уровнем достижения гематологической ремиссии и долгосрочной неосложненной выживаемостью.

За период с ноября 1999 года по май 2004 года в отделении получили лечение 5 больных с ОПЛ по протоколу APL-93, 3 мужчины и 2 женщины в возрасте от 12 до 44 лет. На 1 мая 2004 года четыре пациента закончили лечение, один получает поддерживающую терапию.

Первыми симптомами заболевания были слабость, бледность и кровоточивость разной степени выраженности. Время от момента появления первых симптомов заболевания до госпитализации в детский онкогематологический центр составило от 7 дней до 7 недель. Состояние у всех больных при поступлении тяжелое, у 3-х детей отмечалась субфебрильная

температура, у 2-х — фебрильная на фоне септических осложнений. Для всей группы больных был характерен выраженный геморрагический синдром, характеризующийся петехиальной сыпью, экхимозами, обширными гематомами, кровоточивостью слизистых полости рта и кровоизлияниями в склеры. Увеличение печени до 2 см отмечалось только у одной больной при поступлении, увеличение селезенки отсутствовало у всех. Изолированное увеличение шейных лимфоузлов наблюдалось у одного.

Показатели гемограммы при госпитализации: гемоглобин — от 70 г/л до 124 г/л, эритроциты (Эр) — $1,9-4,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты (Л) — $0,8-20,0 \times 10^9/л$, тромбоциты (Т) — $3,0-49,0 \times 10^9/л$ (у 4-х больных — ниже $20,0 \times 10^9/л$), атипичные промиелоциты — 67-88 %, гранулоциты — $0,4-2,3 \times 10^9/л$. При исследовании ликвора патология отсутствовала у всех пациентов. Характерно было снижение уровня протромбина (ПИ) — 48-61 % и фибриногена (ФГ) — 0,6-1,7 г/л, хотя у двух пациентов уровень ФГ и ПИ соответствовал норме. Диагноз заболевания документировался наличием в костномозговом пунктате атипичных промиелоцитов. У всех больных отмечалась тотальная бластная метаплазия, у 4-х больных — на фоне малоклеточности костного мозга, у одного больного — на фоне гиперклеточности. Цитохимические реакции атипичных клеток на миелопероксидазу, судан и гликоген были положительными в 100 % клеток, что характерно и подтверждается другими исследованиями. Бластные клетки — с большими ядрами, выростами цитоплазмы и обильной зернистостью. При проведении одной больной цитогенетического исследования выявлена хромосомная аберрация $t(15,17)$, PML (RAR α) в максимальном титре.

Лечение проводилось согласно протоколу APL-93, который включал терапию индукции ремиссии, консолидацию, интенсификацию и поддерживающее лечение.

В индукции ремиссии больные начинали получать ATRA (препарат «Весаноид») до достижения ремиссии. При нарастании лейкоцитоза начинался курс химиотерапии цитозаром в дозе 100 мг/м² каждые 12 часов с 1-го по 7-й дни и рубомицином в дозе 60 мг/м² 1 раз в сутки в течение 3-х дней. Восстановление гемопоэза начиналось от 14-го до 26-го дня от начала химиотерапии, но нормализация показателей (гранулоциты более 1,0 × 10⁹/л, тромбоциты более 100 × 10⁹/л) чаще наступала к окончанию месяца лечения.

На данном этапе трансфузии компонентов крови проводились всем пациентам, так как отмечался жизнеопасный геморрагический синдром, особенно в первые 11 дней терапии. Трансфузии эритроцитарной массы (ЭМ) продолжались в зависимости от тяжести кровотечений, от 4-х до 19-ти дней, концентрата тромбоцитов (КТ) — от 8-ми до 22-х дней (от 53 до 132 доз). Свежезамороженная плазма (СЗП) трансфузировалась по показателям гемостаза при наличии коагулопатии для уменьшения фибринолиза и/или ДВС-синдрома, от 3-10 дней, и сочеталась с введением е-аминокапроновой или транексамовой кислоты.

На фоне проводимой химиотерапии отмечалось развитие глубокой и длительной нейтропении, вследствие чего возникали поражения желудочно-кишечного тракта (мукозиты), вызванные грибково-бактериальной флорой, реже вирусами герпеса; развивалась фебрильная лихорадка. Септические состояния потребовали назначения всем пациентам ванкомицина, амикацина и амфотерицина В. Четырём больным назначались тазоцин и ацикловир, двум — тиенам, двум — меронем, одному — дифлюкан. Продолжительность приема весаноида у 4-х пациентов составила 20-30 дней, у одного — 60 дней. На фоне терапии весаноидом нормализация показателей фибриногена и ПИ у 3-х пациентов, имевших данные нарушения, произошла с 7-го по 11-й день. После восстановления кровотока проводилось исследование костного мозга. Полная ремиссия была достигнута у всех больных.

После этого проводился курс консолидации по схеме 7 + 3: цитозар 100 мг/м², часовой инфузией каждые 12 часов, в течение 7 дней, рубомицин 30-минутной инфузией 30 мг/м² 2 раза в сутки в течение 3-х дней. Критериями начала консолидации были: НВ ≥ 90 г/л, гранулоциты более 1,5 × 10⁹/л, тромбоциты более 100 × 10⁹/л. В период индуцированной цитопении проводилась трансфузионная терапия ЭМ и КТ, но объемы введений были в 3 раза меньше, чем после индукционной терапии. Введений СЗП и антифибринолитиков практически не потребовалось. В периоде нейтропении инфекции так же отмечались, но были менее выраженными и потребовали более коротких курсов антибиотикотерапии, хотя набор препаратов был аналогичен применявшимся после индукционной терапии. Несмотря на то, что клинически пациенты перенесли данный этап

лечения легче, восстановление гемопоэза отмечалось в те же сроки, что и после индукции ремиссии.

Интенсификация проводилась по тем же критериям, что и консолидация, с использованием высокодозного цитозара 1000 мг/м² каждые 12 часов в течение 4-х дней и рубомицина в дозе 45 мг/м² в течение 3-х дней. Трансфузии ЭМ и КТ после интенсификации были минимальны, а антибактериальная терапия проводилась в том же объеме, что и в периоде консолидации. Восстановление гемопоэза отмечалось в те же сроки, как и на предыдущих этапах лечения.

Краниальное облучение пациентам не проводилось.

Поддерживающее лечение проводилось с использованием пуринола в дозе 50 мг/м² внутрь ежедневно и метотрексата по 20 мг/м² внутрь 1 раз в неделю, до общей продолжительности два года от начала индукции.

Применение весаноида на этапе индукции ремиссии у 3-х пациентов сопровождалось развитием синдрома ретиновой кислоты. Данное осложнение проявлялось сыпью, одышкой, кашлем, появлением хрипов в легких, пенистой мокротой (у одного больного), лейкоцитозом до 20,0 × 10⁹/л. Всем больным был назначен дексаметазон в дозе 20 мг/м² в сутки внутривенно, продолжительностью от 4-х до 9-ти дней, и начато введение рубомицина и цитозара.

ВЫВОДЫ:

1. Лечение ОПЛ по протоколу APL-93 является высокоэффективным методом терапии и отличается высоким уровнем достижения гематологической ремиссии и долгосрочной неосложненной выживаемостью.
2. Проведение лечения больных с ОПЛ требует интенсивной заместительной терапии компонентами крови на всех этапах стационарного лечения.
3. Септические осложнения имели место у всех пациентов в дебюте терапии ОПЛ, и при развитии агранулоцитоза, индуцированного химиотерапией, требовали своевременного назначения комбинированной антибактериальной и противогрибковой терапии препаратами резерва.
4. Синдром ретиновой кислоты был выражен у 3-х пациентов (60 %). Своевременное назначение дексаметазона внутривенно, рубомицина и цитозара позволило купировать данное осложнение.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Протокол лечения острого промиелоцитарного лейкоза APL-93. — Версия 1993.
2. Возможности современной терапии острого промиелоцитарного лейкоза /М.А. Волкова, А.Д. Ширин, Д.Ш. Османов, М.А. Френкель //Соврем. онкология. — 2001. — Т. 3, № 2.
3. Ретиновая кислота как фактор дифференцировки клеток гемопоэза /Д.Б. Утешев, С.А. Коростелев, Г.И. Сторожаков и др. //Соврем. онкол. — 2001. — Т. 3, № 2.
4. Баранова, О.Ю. Возможности современной терапии острых нелимфобластных лейкозов взрослых /О.Ю. Баранова, М.А. Волкова. //Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9.