

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 10.02.2025
Принята к печати 27.02.2025



EDN: SJNLC

Контактная информация:

Алейникова Ольга Витальевна,
член-корр. НАН РБ, д-р мед. наук,
профессор, главный научный консультант
Управления по планированию
и стратегическому развитию службы
детской онкологии и гематологии ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: olga.aleinikova@dgoi.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-78-87

Результаты лечения острого промиелоцитарного лейкоза у детей в Российской Федерации и Республике Беларусь по протоколам ОПЛ 2003/2008

О.В. Алейникова^{1,2}, М.Н. Садовская¹, Д.Д. Байдильдина¹, А.М. Попов¹, Е.А. Зеркаленкова¹,
Ю.В. Ольшанская¹, Е.А. Рудкова², М.Э. Дубровина¹, К.А. Воронин¹, Е.В. Самочатова¹,
Г.А. Новичкова¹, А.А. Масчан¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь, Минск

В работе представлены результаты терапии 339 пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ), получивших лечение в 57 регионах Российской Федерации (РФ) и Республике Беларусь (РБ) по протоколам ОПЛ 2003/2008 с 2008 г. по 1 января 2024 г. На основании протокола ОМЛ-MRD-2018 выполнена оценка доли ОПЛ в структуре острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей в РФ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Установлено, что доля ОПЛ в структуре ОМЛ составила 26%, причем встречаемость ОПЛ в различных регионах РФ неоднородна. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой заболеваемости ОПЛ у детей в РФ, чем в Европе и США, однако это требует дальнейшего подтверждения в эпидемиологических исследованиях. Показатели 5-летней общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости у пациентов, получивших лечение по протоколам ОПЛ 2003/2008, составили 82% (95% доверительный интервал (ДИ) 78–86) и 73% (95% ДИ 67–78) соответственно. В группе низкого риска (ГНР) 5-летняя ОВ и БСВ были статистически значимо выше, чем в группе высокого риска (ГВР), и составили: ОВ – 93% (95% ДИ 89–97) и 63% (95% ДИ 55–72) ($p < 0,001$) соответственно, БСВ – 85% (95% ДИ 79–91) и 52% (95% ДИ 44–63) ($p < 0,001$) соответственно. Риск рецидива был выше в ГВР: 15% (95% ДИ 9,1–25) против 8,7% (95% ДИ 4,9–15) в ГНР ($p < 0,045$). Различия в показателях выживаемости в ГНР и ГВР были обусловлены высокой смертностью в индукции ремиссии в ГВР по сравнению с ГНР – 30,1% и 2,9% соответственно, причем причиной 83,7% смертей было кровоизлияние в мозг. Снижение показателей ранней смерти является ключевым для улучшения результатов лечения ОПЛ у детей в РФ и РБ.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, дети, индукционная летальность, протоколы ОПЛ 2003/2008

Алейникова О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 78–87. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-78-87

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 10.02.2025

Accepted 27.02.2025

Outcomes of treatment of childhood acute promyelocytic leukemia according to the APL 2003/2008 protocols in Russia and Belarus

O.V. Aleinikova^{1,2}, M.N. Sadovskaya¹, D.D. Baydildina¹, A.M. Popov¹, E.A. Zerkalenskaya¹, Yu.V. Olshanskaya¹,
E.A. Rudkova², M.E. Dubrovina¹, K.A. Voronin¹, E.V. Samochatova¹, G.A. Novichkova¹, A.A. Maschan¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The Republican Medical Research Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk

This study presents the results of treatment of 339 patients with acute promyelocytic leukemia (APL) from 57 regions of the Russian Federation (RF) and the Republic of Belarus (RB) according to the 2003/2008 APL treatment protocols, from 2008 to 1 January 2024. Based on the data from the AML-MRD-2018 protocol, the proportion of APL among childhood acute myeloid leukemia (AML) cases in the RF was investigated. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. It was established that the APL cases comprised 26% of AML cases, and APL incidence rate varied across the regions of the RF. Our findings suggest that the incidence of APL in Russian children is higher than in children from Europe and the USA, but further epidemiological research is needed to confirm this. The 5-year overall (OS) and event-free (EFS) survival rates in the patients treated according to the 2003/2008 APL protocols were 82% (95% confidence interval (CI) 78–86) and 73% (95% CI 67–78), respectively. In the low-risk group (LRG) the five-year OS and EFS rates were statistically significantly higher than in the high-risk group (HRG), with 5-year OS reaching 93% (95% CI 89–97) in the LRG and 63% (95% CI 55–72) ($p < 0.001$) in the HRG, and EFS – 85% (95% CI 79–91) and 52% (95% CI 44–63) ($p < 0.001$), respectively. The risk of relapse was higher in the HRG: 15% (95% CI 9.1–25) in the HRG vs 8.7% (95% CI 4.9–15) in the LRG ($p < 0.045$). The difference in the survival rates in the LRG and HRG was attributable to a higher mortality rate during remission induction in the HRG as compared to the LRG: 30.1% and 2.9%, respectively. Notably, 83.7% of deaths were caused by brain haemorrhage. Decreasing early death rate is key to improving APL treatment results in children in the RF and RB.

Key words: acute promyelocytic leukemia, children, induction death, APL 2003/2008 protocols

Aleinikova O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 78–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-78-87

Correspondence:

Olga V. Aleinikova,
Corresponding Member of the National
Academy of Sciences of the Republic
of Belarus, Dr. Med. Sci., Professor, Leading
Scientific Consultant at the Division
of Planning and Strategic Development
of Pediatric Oncology and Hematology
Services at the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology of
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: olga.aleinikova@dgoi.ru

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) является субтипом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и составляет 5–10% всех ОМЛ у детей в США, Центральной и Северной Европе. Заболеваемость ОПЛ у детей отличается в различных географических районах и составляет от 20% в Южной Европе, Китае и Латинской Америке до 2,4% в Швейцарии [1–3]. Самая высокая заболеваемость (до 50%) зарегистрирована в Никарагуа и Аргентине [3–5]. Заболеваемость ОПЛ в подобных исследованиях традиционно оценивалась на основе ее относительной частоты среди других подтипов ОМЛ в крупных клинических исследованиях, поскольку популяционные регистры до недавнего времени не отличали ОПЛ от других подтипов ОМЛ, и в результате истинный уровень заболеваемости ОПЛ у детей почти неизвестен [3, 6].

ОПЛ (вариант М3 по франко-американо-британской (French–American–British, FAB) классификации) является единственной на сегодня опухолью человека, при которой у всех пациентов возможно достичь дифференцировки злокачественных клеток в морфологически и функционально нормальные зрелые терминальные клетки (гранулоциты) с помощью малотоксичных природных или синтетических соединений (полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA) и производные мышьяка), и единственной лейкоемией, при которой излечение у большинства пациентов может быть достигнуто без применения миелотоксической химиотерапии (ХТ) и, соответственно, без рисков, связанных с подавлением нормального гемопоэза. Это делает ОПЛ в известной мере уникальным субвариантом ОМЛ.

Для ОПЛ характерна специфическая коагулопатия, развивающаяся вследствие гиперэкспрессии прокоагулянтных и фибринолитических факторов на поверхности лейкоэмических клеток и запуска специфического диссеминированного внутрисосудистого свертывания со сдвигом в сторону фибринолиза/фибриногенолиза [7].

ОПЛ характеризуется яркой морфологией бластных клеток, отличающей этот субвариант от других субвариантов ОМЛ преобладанием крупных бластных клеток с яркой азурофильной зернистостью и наличием палочек Ауэра, в том числе расположенных пучками, «связками». Кроме того, характерна ярко положительная реакция на миелопероксидазу в бластных клетках. Кроме классического гипергранулярного нередко (до 30% в педиатрической популяции) диагностируется гипогранулярный субвариант, когда при окраске по Романовскому–Гимзе гранулярность цитоплазмы скудная или не обнаруживается вовсе. При этом реакция на миелопероксидазу при гипогранулярном варианте идентична таковой при классической морфологии ОПЛ [8].

В основе этиопатогенеза ОПЛ лежит реципрокная транслокация (15;17)(q24;q21), в результате которой происходит слияние гена *PML* на хромосоме 15 и гена *RARA* на хромосоме 17 с формированием онкопротеина PML-RARA, который гетеродимеризуется с нормальными внутриклеточными рецепторами ретиноидов и блокирует зависимую от *RARA* терминальную дифференцировку на стадии промиелоцитов [9].

Опухолевые клетки ОПЛ имеют характерные особенности фенотипа, такие как негативность по HLA-DR, CD34 и тотальная позитивность по CD117, CD33, MPO, однако они не являются строго специфичными и не могут использоваться для предсказания наличия перестройки гена *RARA* и постановки диагноза ОПЛ [10].

Успех в лечении ОПЛ стал наиболее значимым событием развития терапии ОМЛ как у детей, так и у взрослых [11]. Добавление ATRA к стандартному лечению антрациклинами и цитарабином (ARA-C) произвело революцию (более чем двукратное увеличение вероятности выздоровления) в результатах терапии ОПЛ за последние десятилетия, являясь до сих пор непревзойденной моделью прецизионной медицины [8]. В связи с редкостью ОПЛ в детской популяции подходы к лечению в основном базировались на взрослых протоколах. Лишь в 2008 г. в Европе началось проспективное мультицентровое международное исследование ICC-APL-01, целью которого стало снижение кумулятивной дозы антрациклинов и применение риск-адаптированной консолидации без потери эффективности терапии [12]. Первичные пациенты с ОПЛ ($n = 258$) в возрасте от 1 до 21 года получили комбинированную терапию, состоящую из пролонгированного приема ATRA в дозе 25 мг/м² во всех периодах протокола и 3–4 курсов ХТ в зависимости от группы риска. Эта стратегия позволила добиться 94,6% 5-летней общей выживаемости (ОВ) и 79,9% 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) у всей группы пациентов.

Протокол ОПЛ 2008 для детей и подростков с впервые диагностированным ОПЛ явился третьей версией предложенного в предыдущих версиях (ОПЛ 93–98 и ОПЛ 2003) лечения данного заболевания у детей в Российской Федерации (РФ) и Республике Беларусь (РБ). При сохранении основных элементов предшествующих протоколов, а именно числа и состава курсов ХТ, принципиальными изменениями были добавление ATRA в поддерживающей терапии с 1998 г., снижение суммарной дозы даунорубина до 405 мг/м² по сравнению 495 мг/м² в версиях 1993 и 1998 гг., а также редукция суточной дозы ATRA с 45 мг/м² до 25 мг/м² в протоколе ОПЛ 2003. В протоколе ОПЛ 2003 была внедрена оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью моле-

кулярного мониторинга транскрипта *PML::RARA* в костном мозге в интенсивной фазе и в ходе поддерживающей терапии с последующим анализом значения этих показателей для эффективности терапии. Анализ результатов протоколов ОПЛ 93–98 и ОПЛ 2003 показал высокую эффективность предложенной концепции лечения, основанного на сочетании ХТ и АТРА, позволив достигнуть ОВ и БСВ на протоколе ОПЛ 2003 $93 \pm 3\%$ и $79 \pm 6\%$ соответственно [13].

Дизайн протокола ОПЛ 2008 полностью соответствовал таковому протокола ОПЛ 2003. Изменения касались стратификации на группы риска, а именно:

- выделена группа очень высокого риска на основании наличия МОБ-позитивности перед поддерживающей терапией;
- включены препараты триоксида мышьяка (АТО) в программу терапии рецидивов ОПЛ;
- определены показания и тактика проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Протокол ОПЛ 2008 был принят протокольным комитетом 15.11.2008 и одобрен независимым этическим комитетом. Вначале в исследование были включены 22 региона РФ и РБ, в последующем к протоколу присоединились большинство центров РФ. С января 2018 г. проводится проспективная регистрация пациентов с ОПЛ в рамках протокола ОМЛ-MRD-2018, что позволило выполнить оценку доли ОПЛ в структуре ОМЛ у детей в регионах РФ, участвующих в исследовании. Родители или законные представители пациентов подписывали информированное согласие на проведение терапии и согласие на обработку персональных данных.

Анализ результатов исследования проводится на 01.01.2024.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включен 421 пациент с первично диагностированным ОПЛ в возрасте 9 месяцев – 18 лет (медиана – 10 лет 8 месяцев) с 09.01.2008 по 31.12.2023 из 57 регионов РФ и РБ (рисунок 1). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Диагноз ОПЛ устанавливался на основании данных цитоморфологии (М3 или М3v по FAB-классификации) и при наличии перестроек гена *RARA* в составе $t(15;17)(q24;q21)/PML::RARA$ или $t(5;17)(q35;q21)/NPM1::RARA$, подтвержденных методами стандартного кариотипирования, флуоресцентной гибридизации *in situ* или полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией на наличие химер-

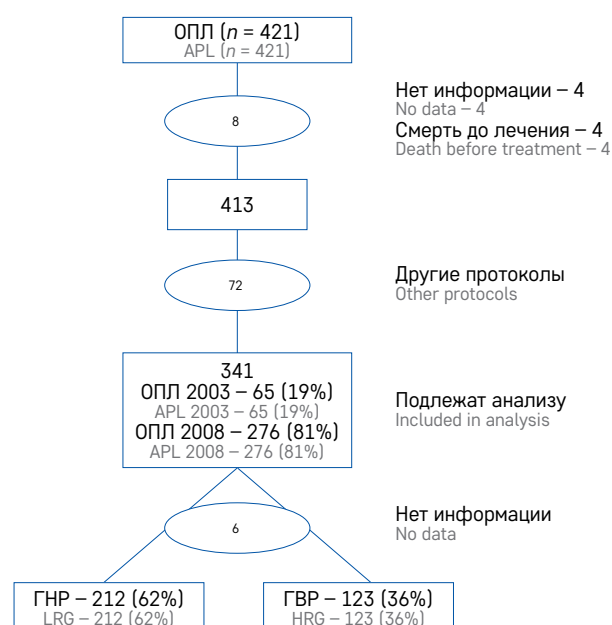
ного транскрипта *PML::RARA* или *NPM1::RARA* [14]. Пациенты с инициальным лейкоцитозом разделялись на группы низкого (ГНР) и высокого (ГВР) риска в соответствии с уровнем лейкоцитов менее или более $10 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. В протоколе ОПЛ 2008 была выделена дополнительная группа очень высокого риска, в которую попадали пациенты с МОБ-позитивностью перед началом поддерживающей терапии независимо от группы инициального риска.

Среди зарегистрированных пациентов ($n = 421$) 4 умерли до начала терапии, о 4 нет информации, 72 не были оценены, так как получили лечение по другим протоколам (57 – ВФМ, 15 – другие). Из пациентов, получивших лечение по протоколам ОПЛ 2003/2008 ($n = 341$), 6 не были включены в анализ по группам риска вследствие неполной информации, однако они были включены в анализ результатов лечения в общей группе; 2 пациента из ГНР еще не закончили индукцию ремиссии на момент анализа. Таким образом, окончательный анализ включал 339 пациентов, лечившихся по протоколам ОПЛ 2003/2008, из которых 212 (63%) относились к ГНР, 123 (37%) – к ГВР (таблица 1) и у 6 группа риска была неизвестна (рисунок 1).

Поскольку терапевтический дизайн и дозовая нагрузка протоколов ОПЛ 2003/2008 были полностью идентичны в отношении лечения первичных пациентов (рисунок 2), мы провели объединенный анализ результатов лечения ОПЛ по обоим протоколам.

Рисунок 1
Блок-схема регистрации и распределения пациентов с ОПЛ

Figure 1
A flow chart showing the process of registration and distribution of the patients with acute promyelocytic leukemia (APL)
LRG – low-risk group; HRG – high-risk group



Статистический анализ

Главными анализируемыми конечными результатами явились ОВ, БСВ, кумулятивная частота рецидива (КЧР). Вероятность ОВ и БСВ от даты диагноза была рассчитана по методу Каплана–Майера и приведена с 95% доверительным интервалом (ДИ). Событиями являлись рецидив, вторая опухоль или смерть, независимо от причин. Тест log-rank использовался для определения различий между анализируемыми группами. КЧР рассчитывалась методом конкурирующих рисков от даты диагноза и приведена с 95% ДИ, статистическая значимость различий в сравниваемых группах определялась с помощью теста Грея. Статистические различия считались значимыми при

$p \leq 0,05$. Цензурирование незаконченных наблюдений проведено на 01.01.2024.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хотя ретроспективная регистрация пациентов с ОПЛ проведена с 2008 г. по 31 декабря 2023 г. (рисунк 3), лишь с 2019 г., после начала в РФ протокола ОМЛ-MRD-2018, направленного на проспективную регистрацию ОМЛ у детей, появились более объективные данные и возникла возможность определения доли ОПЛ в структуре ОМЛ у детей в РФ.

В таблице 2 представлены данные о доле заболеваемости ОПЛ в структуре ОМЛ у детей в РФ, причем в 36 регионах данный показатель был выше – 26%, в то время как в 21 регионе не было зарегистрировано ни одного случая за исследуемый период.

Медиана возраста всей группы пациентов с ОПЛ составила 10 лет 8 месяцев (9 месяцев – 18 лет).

Триста тридцать девять первичных пациентов получили терапию в соответствии с протоколами ОПЛ 2003/2008 (таблица 3). Анализ результатов лечения состоялся на 01.01.2024 с медианой наблюдения 4,2 года (2 дня – 15 лет).

Двести девяносто шесть (87,3%) пациентов достигли полной гематологической ремиссии к окончанию индукции, 43 (12,7%) – умерли в индукции

Таблица 1
Распределение пациентов с ОПЛ по группам риска

Table 1
The distribution of the APL patients by risk groups

Группа риска Risk group	Протокол терапии, n (%) Treatment protocol, n (%)		
	ОПЛ-2003 (n = 65) APL-2003 (n = 65)	ОПЛ-2008 (n = 276) APL-2008 (n = 276)	Всего (n = 341) Total (n = 341)
ГНР LRG	46 (70,8)	166 (60,2)	212 (62,2)
ГВР HRG	18 (27,7)	105 (38,0)	123 (36,1)
Нет информации No data	1 (1,5)	5 (1,8)	6 (1,7)

Рисунок 2
Дизайн протоколов ОПЛ 2003/2008

Figure 2
Design of the APL-2003/2008 protocols

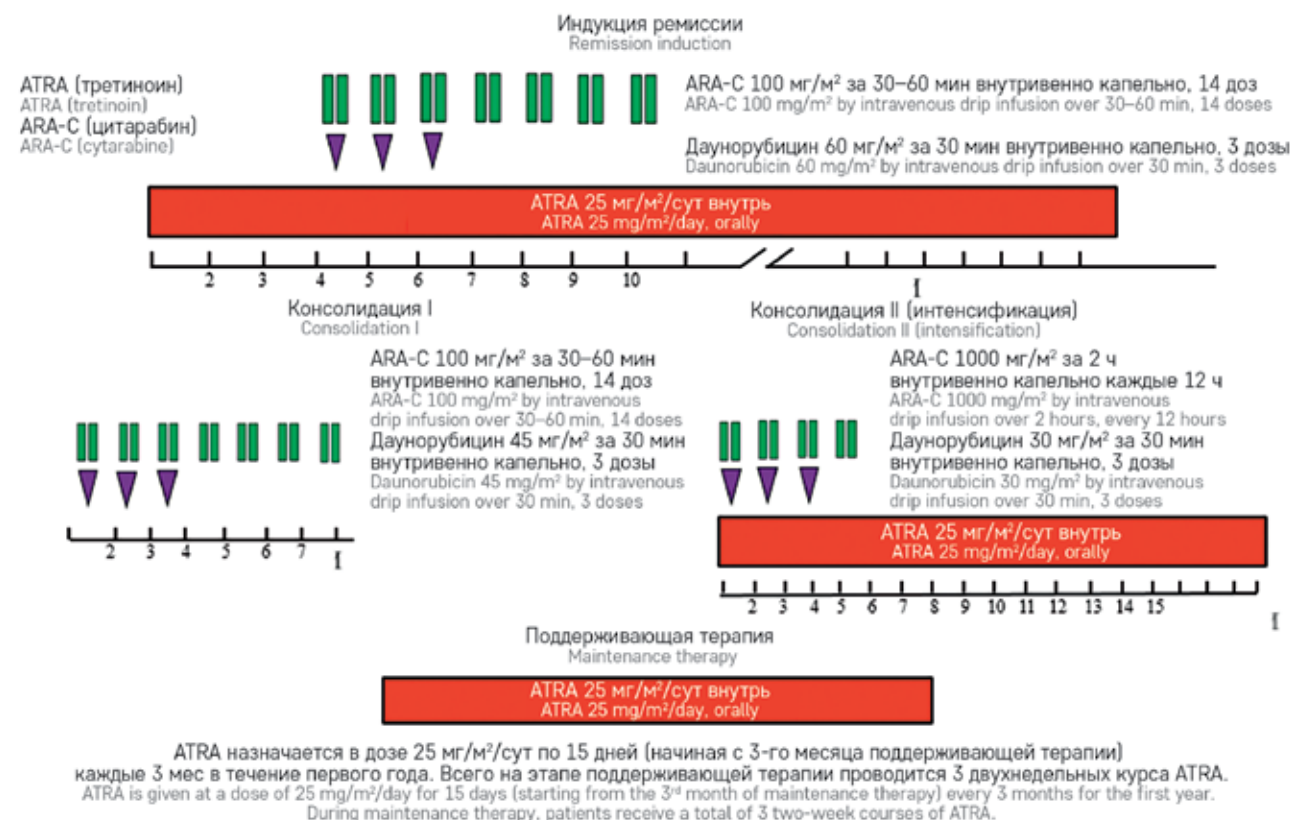


Рисунок 3

Регистрация пациентов с ОПЛ в РФ в 2008–2023 гг.

Figure 3

The registration of patients with APL in Russia in 2008–2023

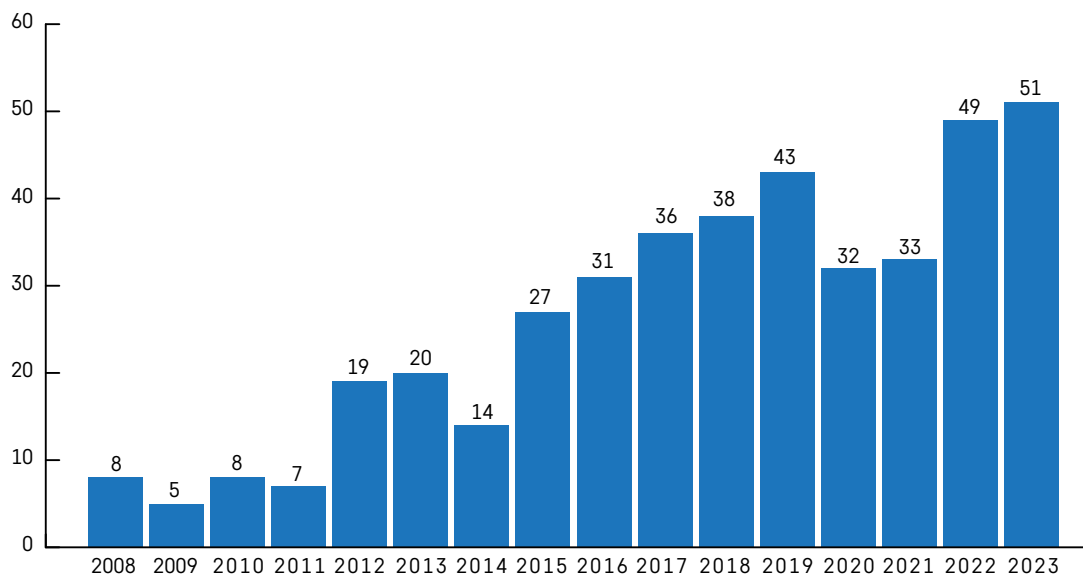


Таблица 2

Доля ОПЛ в структуре ОМЛ у детей в РФ

Table 2

The proportion of APL among childhood acute myeloid leukemia (AML) cases in Russia

Год Year	ОМЛ, n AML, n	ОПЛ, n (%) APL, n (%)
2019	165	43 (26)
2020	159	31 (19)
2021	122	31 (25)
2022	159	48 (30)
2023	172	46 (27)
Всего Total	777	199 (26)

Таблица 3

Результаты лечения пациентов с ОПЛ по группам риска

Table 3

Treatment outcomes in the patients with APL according to risk groups

Параметр Parameter	Вся группа, n (%) Entire group, n (%)	ГНР, n (%) LRG, n (%)	ГВР, n (%) HRG, n (%)	p-value*
Всего Total	339 (100)	210 (100)	123 (100)	–
Смерть в индукции Death in induction	43 (12,7)	6 (2,9)	37 (30,1)	< 0,001
Ремиссия Remission	296 (87,3)	204 (97,1)	86 (69,9)	< 0,001
Смерть в ремиссии Death in remission	7 (2,1)	4 (1,9)	3 (2,4)	> 0,999
Рецидив Relapse	27 (8,0)	12 (5,7)	13 (10,6)	0,159
Вторая опухоль Second cancer	2 (0,6)	2 (1,0)	0 (0,0)	0,726
Потеря из-под наблюдения Loss to follow-up	21 (6,2)	16 (7,6)	2 (1,6)	0,037
Полная продолжительная ремиссия Complete continuous remission	239 (71,5)	170 (81,0)	68 (55,3)	< 0,001

Примечание. * – p – для ГНР и ГВР.

Note. * – p – for LRG and HRG.

ремиссии, из них 6 относились к ГНР, 37 – к ГВР. Основной причиной летальных исходов в индукции явилось внутримозговое кровоизлияние (у 36 (83,7%) из 43), которые случались в первые 2 нед терапии (рисунок 4), на втором месте был лейкостаз (3 (7,0%) из 43), 2 (4,7%) ребенка умерли от сепсиса, 1 (2,3%) – от тромбоэмболии легочной артерии и в 1 (2,3%) случае причина смерти неизвестна (таблица 4).

Из 296 пациентов (204 – ГНР, 86 – ГВР, 6 – группа не определена), вышедших в гематологическую ремиссию и получивших терапию консолидации, 7 (4 – ГНР, 3 – ГВР) умерли: 5 – вследствие инфекционных осложнений, 1 – вследствие кровоизлияния в мозг, у 1 – причина неизвестна. У 27 пациентов (13 – ГНР, 12 – ГВР, 2 – из группы без определения риска) в последующем развились рецидивы в сроки от 10 мес до 4 лет 8 мес (медиана 2 года) от начала терапии. Все пациенты с рецидивом ОПЛ получали в качестве «терапии спасения» ХТ с включением ATRA и АТО. Семь (25,9%) из 25 рецидивировавших пациентов умерли: 6 – вследствие прогрессии или второго рецидива ОПЛ, и 1 – от сепсиса (таблица 4).

Два пациента из ГНР развили вторые опухоли: 1 – папиллярный рак щитовидной железы, 1 – миелодиспластический синдром. Двадцать один пациент был потерян из-под наблюдения. Таким образом, в первой полной продолжительной ремиссии находятся 170 (81%) пациентов из ГНР, 68 (55,3%) – из ГВР и 1 – из группы без определения риска (таблица 3).

Всего 3 из 290 пациентов, закончивших все 3 курса ХТ и восстановивших кроветворение, оказались МОБ-позитивными по данным полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и составили группу очень высокого риска. Все они продол-

Рисунок 4

Летальные исходы у пациентов с ОПЛ в РФ и РБ в 2008–2023 гг. в зависимости от срока терапии

Figure 4

Mortality in the patients with APL in the RF and the Republic of Belarus in 2008–2023 according to treatment duration

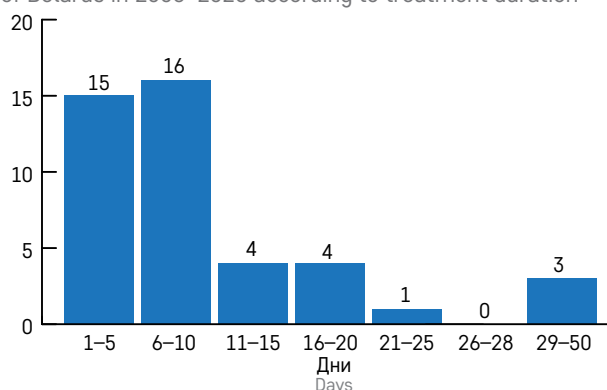


Таблица 4

Причины смерти в зависимости от стадии заболевания

Table 4

Causes of death according to stage of disease or treatment

Причина смерти Cause of death	Стадия заболевания/лечения, n Stage of disease or treatment, n		
	Индукция (n = 43) Induction (n = 43)	Ремиссия (n = 7) Remission (n = 7)	Рецидив (n = 7) Relapse (n = 7)
Кровоизлияние Hemorrhage	36	1	–
Лейкостаз Leukostasis	3	–	–
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	1	–	–
Инфекция Infectious disease	2	5	1
Прогрессия/второй рецидив Progression/second relapse	–	–	6
Неизвестна Unknown	1	1	–

жили поддерживающую терапию, живы и находятся в полной ремиссии.

Пятилетняя ОВ и БСВ для всей группы пациентов, включенных в протоколы ОПЛ 2003/2008, составили 82% (95% ДИ 78–86) и 73% (95% ДИ 67–78) соответственно, 5-летняя КЧР – 12% (95% ДИ 8,1–17) (рисунк 5).

Пациенты ГНР имели лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами ГВР: ОВ – 93% (95% ДИ 89–97) и 63% (95% ДИ 55–72) ($p < 0,001$), БСВ – 85% (95% ДИ 79–91) и 52% (95% ДИ 44–63) ($p < 0,001$), КЧР – 8,7% (95% ДИ 4,9–15) и 15% (95% ДИ 9,1–25) ($p < 0,045$) соответственно (рисунк 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

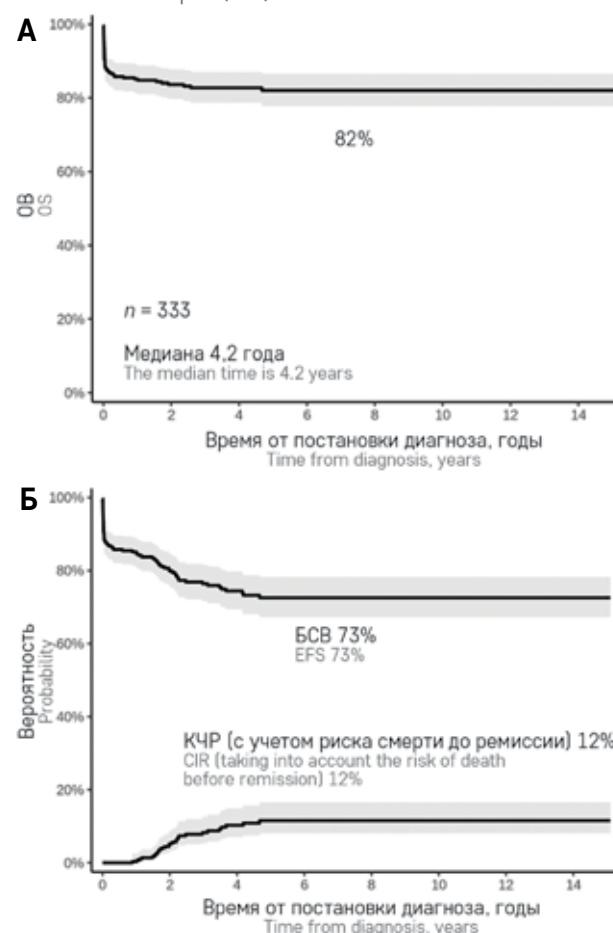
В данном исследовании проанализирована большая группа детей с ОПЛ за длительный период времени (16 лет), получивших риск-адаптированную терапию по протоколам ОПЛ 2003/2008. В

Рисунок 5

Пятилетняя выживаемость для всей группы пациентов с ОПЛ, получивших лечение по протоколам ОПЛ 2003/2008: А – ОВ; Б – БСВ и КЧР

Figure 5

The 5-year survival in the entire group of APL patients treated according to the APL 2003/2008 protocols: A, overall survival (OS); Б – event-free survival (EFS) and cumulative incidence of relapse (CIR)



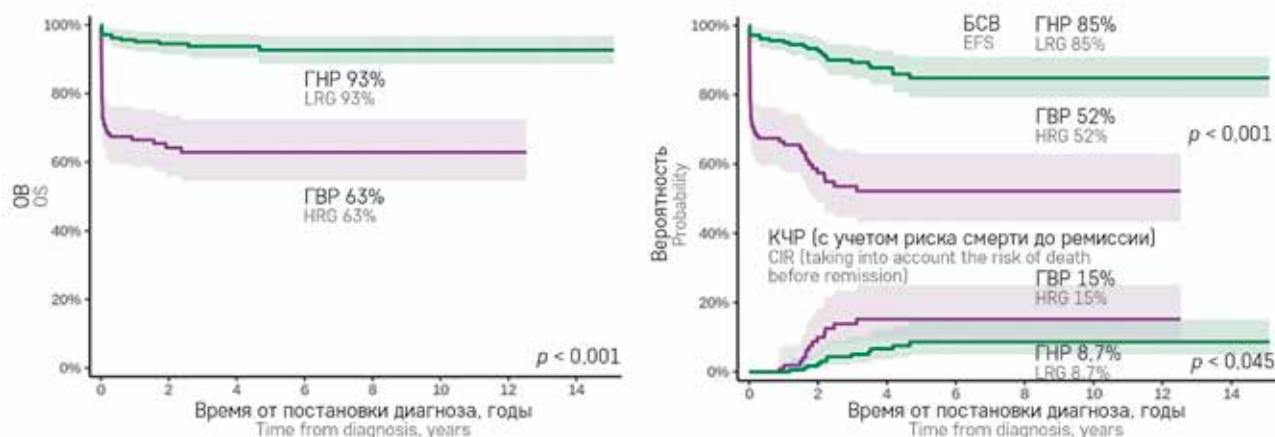
рамках этой работы, а также протокола ОМЛ-MRD-2018 впервые сделана попытка проведения эпидемиологического исследования по оценке доли ОПЛ в структуре ОМЛ у детей в РФ. Нами показано, что встречаемость ОПЛ у детей в регионах РФ неоднородна: в среднем за 5 исследуемых лет (с 2019 по 2023 г.) доля ОПЛ в структуре ОМЛ была 26%, причем в 36 из 57 регионов она была выше 26%, в то время как в 21 регионе (в основном с небольшим числом населения) ОПЛ вообще не встречался. Это подтверждает известный, многократно обсуждавшийся парадокс кластеризации редких событий. ОПЛ у детей является очень редкой патологией, заболеваемость им, по-видимому, отличается в зависимости от различных географических районов. Так, в США, Центральной и Северной Европе доля пациентов с ОПЛ составляет 5–7% всех случаев ОМЛ у детей; более высокая частота (около 20%) отмечается у детей в Южной Европе и Латинской Америке [15]. По данным популяционного исследования SEER в США,

Рисунок 6

Пятилетняя выживаемость для пациентов ГНР и ГВР с ОПЛ, получивших лечение по протоколам ОПЛ 2003/2008: А – ОВ; Б – БСВ и КЧР

Figure 6

The 5-year survival in the APL patients from the LRG and HRG treated according to the APL 2003/2008 protocols: А – OS; Б – EFS and CIR



проведенного с 1975 по 2008 г., заболеваемость ОПЛ у пациентов педиатрической популяции (в возрасте до 20 лет) составила 0,06 на 100 000 детей [16]. В Китае отсутствие популяционных регистров затрудняет определение реальной заболеваемости ОПЛ, которая оценивается на основе его относительной частоты среди других подтипов ОМЛ в крупных клинических испытаниях, однако в отдельных крупных исследованиях указывается от 22 до 34% ОПЛ в структуре ОМЛ у детей, но для подтверждения этих данных требуется популяционный регистр злокачественных новообразований [17, 18]. Этническая изменчивость, факторы окружающей среды, а также плохие диагностические возможности могут объяснять различную заболеваемость ОПЛ в разных странах, однако заболеваемость в разных возрастных группах до сих пор не объяснена.

Результаты первого проспективного международного исследования ОПЛ у детей ICC-APL-01, включившего 258 пациентов из 8 кооперативных групп, показали высокую эффективность протокола, основанного на комбинированном использовании ATRA и ХТ со сниженной кумулятивной дозой антрациклинов (355 мг/м² для группы стандартного риска и 405 мг/м² для ГВР). Для всей группы пациентов 5-летняя ОВ и БСВ составили 94,6% и 79,9% соответственно. Летальность на протоколе составила 3%, причем 8 из 10 умерших пациентов погибли от кровоизлияния в мозг в первые 2 нед протокола (медиана – 4 дня от постановки диагноза). Уровень рецидивов был 14,3% для всей группы пациентов, 12,1% для ГНР и 17,4% для ГВР [12].

В нашем исследовании показана высокая эффективность индукции ремиссии в протоколах ОПЛ 2003/2008, основанная на комбинированном

использовании ATRA и стандартного курса ХТ (схема «7 + 3»). Уровень достижения гематологической ремиссии составил 87,3%, однако обращает на себя внимание факт значительной разницы между этим показателем в группе стандартного риска и ГВР (97,1% против 69,9%; $p < 0,001$). Это связано с очень высоким уровнем так называемых ранних смертей (смерть в индукции – 30,1%) в ГВР. Ведущей причиной смерти явилось кровоизлияние в мозг (83,7%). КЧР во всей группе пациентов составила 12%; для пациентов ГНР уровень рецидивов был 8,7%, ГВР – 15,0%.

В большом ретроспективном международном кооперативном исследовании были проанализированы данные 683 пациентов для определения вероятности ранней смерти у детей и подростков с первичным ОПЛ, а также демографические, клинические, биологические и терапевтические ее предикторы [19]. Было показано, что только 2 фактора сильно коррелировали с ранней смертью: уровень лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ и ожирение, причем наиболее частой причиной ранней смерти было кровоизлияние в центральную нервную систему или легкие (59%). При ОПЛ более высокая частота кровотечений в центральную нервную систему, чем в любом другом участке тела, может быть объяснена высокой экспрессией аннексина II на поверхности бластов ОПЛ и эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга [20].

В дебюте ОПЛ причиной жизнеугрожающих кровотечений является диссеминированное внутрисосудистое свертывание. ATRA снижает экспрессию аннексина II, воздействуя на первичный компонент механизма гиперфибринолиза, лежащий в основе кровоизлияния, а также способствует дифференцировке лейкемических промиелоцитов, что приводит

к снижению прокоагулянтной активности и к относительно быстрой стабилизации коагулопатии [21]. Вследствие этого немедленный прием ATRA необходимо начать даже при подозрении на ОПЛ и его не следует откладывать до аспирации костного мозга или консультации специалиста. Помимо назначения ATRA необходима агрессивная трансфузиологическая поддержка: переливание тромбоконцентрата криопреципитата и/или свежезамороженной плазмы следует начинать сразу, а затем ежедневно или более 1 раза в день, если необходимо, для поддержания концентрации фибриногена выше 100–150 мг/дл, тромбоцитов выше $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, а международного нормализованного отношения ниже 1,5 [22].

Становится очевидным, что для улучшения результатов лечения ОПЛ у детей в РФ и РБ в первую очередь необходимо добиться снижения показателей ранней смерти.

В последнее десятилетие стандартом терапии ОПЛ становится комбинированное использование 2 таргетных препаратов – ATRA и АТО. АТО применяется с 1990-х годов для терапии рецидивов ОПЛ, став вторым этапом «китайской революции» в лечении данного заболевания. АТО, связываясь с PML-доменом онкопротеина PML-RARA, приводит к дегенерации последнего и в стандартных дозах (0,15 мг/кг/сут) запускает как апоптоз, так и дифференцировку промиелоцитов. При этом АТО и ATRA действуют синергично.

В настоящее время в 2 педиатрических проспективных исследованиях [23, 24] при использовании комбинации АТО и ATRA без химиотерапии для ГНР и ограниченного применения антрациклинов для пациентов ГВР достигнуты впечатляющие результаты: 2-летняя ОВ для ГНР – 99%, для ГВР – 100%; 2-летняя БСВ для ГНР – 98%, для ГВР – 96,4%. Только 1 ребенок из 154 пациентов умер [23]. При этом универсально экстраполировать результаты исследований, проведенных в развитых странах с высокой плотностью населения, широкой сетью гематологических клиник экспертного уровня, на российскую популяцию пациентов надо с осторожностью, поскольку достаточно высокий показатель ранней смертности, который отмечен в нашем анализе, является одним из самых трудно модифицируемых факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОПЛ у детей является наиболее излечимой формой ОМЛ. В настоящее время главный вектор исследований оптимизации терапии ОПЛ направлен в сторону минимизации классической цитотоксической химиотерапии и связанных с ней побочных эффектов. Проблема борьбы с летальностью в дебюте заболевания остается ведущей, и ее снижение наряду с внедрением

в терапию первой линии препаратов мышьяка – залог дальнейшего успеха в лечении ОПЛ у детей.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают благодарность коллегам из медицинских учреждений:

ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (Архангельск);

ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силичевой» (Астрахань);

ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» (Балашиха);

КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (Барнаул);

ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» (Белгород);

ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (Благовещенск);

ГБУЗ «Брянская областная детская больница» (Брянск);

ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1» (Владивосток);

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РСО – Алания (Владикавказ);

ГБУЗ ВО «Областная детская клиническая больница» (Владимир);

ГУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (Волгоград);

БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (Воронеж);

БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики (Ижевск);

ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (Иркутск);

ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой» (Йошкар-Ола);

ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области» (Калининград);

ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» (Калуга);

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства (Киров);

ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева» (Махачкала);

ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);

Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва);

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики (Нальчик);

ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница имени профессора Ю.Е. Малаховского» (Новокузнецк);

БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр им. З.И. Круглой» (Орел);

ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер» (Пенза);

ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (Пермь);

ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» (Ростов-на-Дону);

ФГБУ «Российский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону);

ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой» (Самара);

Университетская клиническая больница №3 им. В.Я. Шустова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (Саратов);

СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (Санкт-Петербург);

ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница» (Симферополь);

ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» (Ставрополь);

ГУ «Республиканская детская клиническая больница» (Сыктывкар);

ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (Томск);

ГБУЗ РТ «Республиканская детская больница» (Кызыл);
 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» (Улан-Удэ);
 ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева» (Ульяновск);
 КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» (Хабаровск);
 БУ ЧР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики (Чебоксары);
 БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница №2» (Череповец);
 ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» (Чита);
 ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» (Ярославль);
 ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» (Якутск).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Aleinikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8384-5073>
Sadovskaya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7918-680X>
Baydildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Zerkalnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Dubrovina M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>
Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература / References

- Zhang L., Zhu X. Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Children: the Experience in China. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4 (1): e2012012.
- Maule M., Dama E., Mosso M.L., Magnani C., Pastore G., Merletti F. High incidence of acute promyelocytic leukemia in children in north-west Italy, 1980–2003: A report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Leukemia* 2008; 22: 439–41.
- Zhang L., Samad A., Pombo-de-Oliveira M.S., Scelo G., Smith M.T., Feusner J., et al. Global Characteristics of Childhood Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood Rev* 2015; 29 (2): 101–25.
- Corea A.M., Espinoza C.P., Rajnoldi A.C., Conter V., Lietti G., Masera G., et al. Childhood acute promyelocytic leukemia in Nicaragua. *Ann Oncol* 1993; 4: 892–4.
- Gómez S.M., Schuttenberg V., Armendariz H., Alba L., Martinez M., Fynn A., et al. Childhood acute leukemia: A single institution experience in La Plata, Argentina. *Med. Pediatr Oncol* 2001; 36: 383–5.
- Ribeiro R.C., Rego E. Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 162–8.
- Rajpurkar M., Alonzo T.A., Wang Y.-C., Gerbing R.B., Gamis A.S., Feusner J.H., et al. Risk markers for significant bleeding and thrombosis in pediatric acute promyelocytic leukemia. Report from the Children's Oncology Group study AAML0631. *J Pediatr Hematol* 2019; 41: 51–5.
- Gurnari C., Voso M.T., Girardi K., Mastronuzzi A., Strocchio L. Acute promyelocytic leukemia in children: a model of precision medicine and chemotherapy-free therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 642.
- Lo-Coco F., Hasan S.K. Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014; 27: 3–9.
- Михайлова Е.В., Мочалова Н.С., Кашпор С.А., Зеркаленкова Е.А., Конюхова Т.В., Плясунова С.А. и др. Низкая специфичность маркера HLA-DR для диагностики острого промиелоцитарного лейкоза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2022; 21 (1): 42–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-42-48 [Mikhailova E.V., Mochalova N.S., Kashpor S.A., Zerkalnikova E.A., Konyukhova T.V., Plyasunova S.A., et al. Low specificity of HLA-DR expression for diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (1): 42–8. (In Russ.).
- Kutny M.A., Gregory J. Jr, Feusner J.H. Treatment of paediatric APL: how does the therapeutic approach differ from adults? *Best Pract Res Clin Haematol* 2014; 27 (1): 69–78.
- Testi A.M., Pession A., Diverio D., Grimwade D., Gibson B., de Azavedo A.C., et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: Results from the International Consortium for Childhood APL. *Blood* 2018; 132: 405–12.
- Самочатова Е.В., Байдильдина Д.Д., Масчан М.А., Савва Н.Н., Хлебникова О.П., Шамардина А.В. и др. Эффективность терапии острого промиелоцитарного лейкоза у

- детей с использованием полностью транс-ретиноевой кислоты, цитозинарабинозида и сниженных доз антрациклинов. Онкогематология 2008; (3): 8–17. [Samochatova E.V., Baydildina D.D., Maschan M.A., Savva N.N., Khlebnikova O.P., Shamardina A.V., et al. Effectiveness of childhood acute promyelocytic leukemia treatment with all-trans retinoic acid, cytosine arabinoside and reduced doses of anthracyclines. Oncohematology 2008; (3): 8–17. (In Russ.)].
14. Gabert J., Beillard E., van der Velden V., Bi W., Grimwade D., Pallisgaard N., et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – A Europe Against Cancer Program. Leukemia 2003; 17: 2318–57.
15. Testi A.M., D'Angiò M., Locatelli F., Pession A., Lo Coco F. Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Comparison Between Children and Adults. Mediterr J Hematol Infect Dis 2014; 6 (1): e2014032.
16. Chen Y., Kantarjian H., Wang H., Cortes J., Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia: A population-based study on incidence and survival in the United States, 1975–2008. Cancer 2012; 118: 5811–8.
17. Zhang L., Zhu X. Epidemiology, diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in children: the experience in China. Mediterr J Haematol Infect Dis 2012; 4 (1): e2012012.
18. So C.C., Wan T.S., Chow J.L., Hui K.-C., Choi W.W., Lam C.C., Chan L.-C. A single-center cytogenetic study of 629 Chinese patients with *de novo* acute myeloid leukemia-evidence of major ethnic differences and a high prevalence of acute promyelocytic leukemia in Chinese patients. Cancer Genet 2011; 204: 430–8.
19. Ablat O., Ribeiro R.C., Testi A.M., Montesinos P., Creutzig U., Sung L., et al. Predictors of thrombohemorrhagic early death in children and adolescents with t(15;17)-positive acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy. Ann Hematol 2017; 96 (9): 1449–56.
20. Liu Y., Wang Z., Jiang M., Dai L., Zhang W., Wu D., Ruan C. The expression of annexin II and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia. Leukemia Res 2011; 35 (7): 879–84.
21. Hermesen J., Hambley B. The Coagulopathy of Acute Promyelocytic Leukemia: An Updated Review of Pathophysiology, Risk Stratification, and Clinical Management. Cancers 2023; 15: 3477.
22. Sanz M.A., Fenaux P., Tallman M.S., Estey E.H., Lowenberg B., Naoe T., et al. Management of Acute Promyelocytic Leukemia: Updated Recommendations from an Expert Panel of the European LeukemiaNet. Blood 2019; 133: 1630–43.
23. Kutny M.A., Alonzo T.A., Ablat O., Rajpurkar M., Gerbing R.B., Wang Y.-C., et al. Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial. JAMA Oncol 2022; 8 (1): 79–87.
24. Zheng H., Jiang H., Hu S., Liao N., Shen D., Tian X., et al. Arsenic Combined With All-Trans Retinoic Acid for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the CCLG-APL2016 Protocol Study. J Clin Oncol 2021; 39: 3161–70.