

# Острые промиелоцитарные лейкозы

ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ

# Историческая справка

- **1957 год, L.K.Hillestad** Отдельная форма острого лейкоза – промиелоцитарный
- **1977 год, J.D.Rowley** **Транслокация (15;17)**
- **1980 год, J.D.Rowley** Транслокация (15;17) при микрогранулярном варианте ОПЛ
- **1993 год, S-J.Chen** ОПЛ с  $t(11;17)(q23;q21)$
- **1994 год, S.J. Corey** ОПЛ с  $t(5;17)(q35;q21)$
- **1996 год, R.A. Wells** ОПЛ с  $t(11;17)(q13;q21)$
- Перестройка гена STAT5b и рецептора-альфа ретиноевой кислоты выявлена в 1999 году [C.Arnould, 1999].
- Транслокация  $t(3;17)$  описана в 2006 году [Redner RL, 2006].
- Перестройка двух регионов на 17 хромосоме - 17q24 (гена регуляторной субединицы-1 $\alpha$  аденозинмонофосфатзависимой протеинкиназы A) и 17q21 (гена рецептора-альфа ретиноевой кислоты RAR $\alpha$ ) - выявлена в 2006 г [Catalano A., 2006].
- В 2008 году описана седьмая вариантная транслокация с участием рецептора-альфа ретиноевой кислоты и гена FIP1L1 –  $t(4;17)$  [Kondo N., 2008]

# Эпидемиология

- Острый промиелоцитарный лейкоз встречается в 5-15% всех случаев ОМЛ
- И, если в 2005 году в США предполагаемая частота возникновения ОМЛ оценивалась как 11.930 случаев в год, то вероятная частота диагностики ОПЛ составляет 600-800 случаев в год [Ribeiro R.C., 2006]

# Российское регистрационное исследование (2006-2010)

Диагноз		
	Число	%
ОМЛ	436	64.31
ОПЛ	5	8.11
ОЛЛ	152	22.42
другие	35	5.16

= 678

(18 центров)

# Смертность от ОПЛ в популяционных исследованиях

- Surveillance, Epidemiology, and End Results database (NCI, USA) - 17%
- Swedish Adult Acute Leukemia Registry - 29%
- Canadian study by Paulson *et al.* in 2014 – 22%

# Основные характеристики ОПЛ

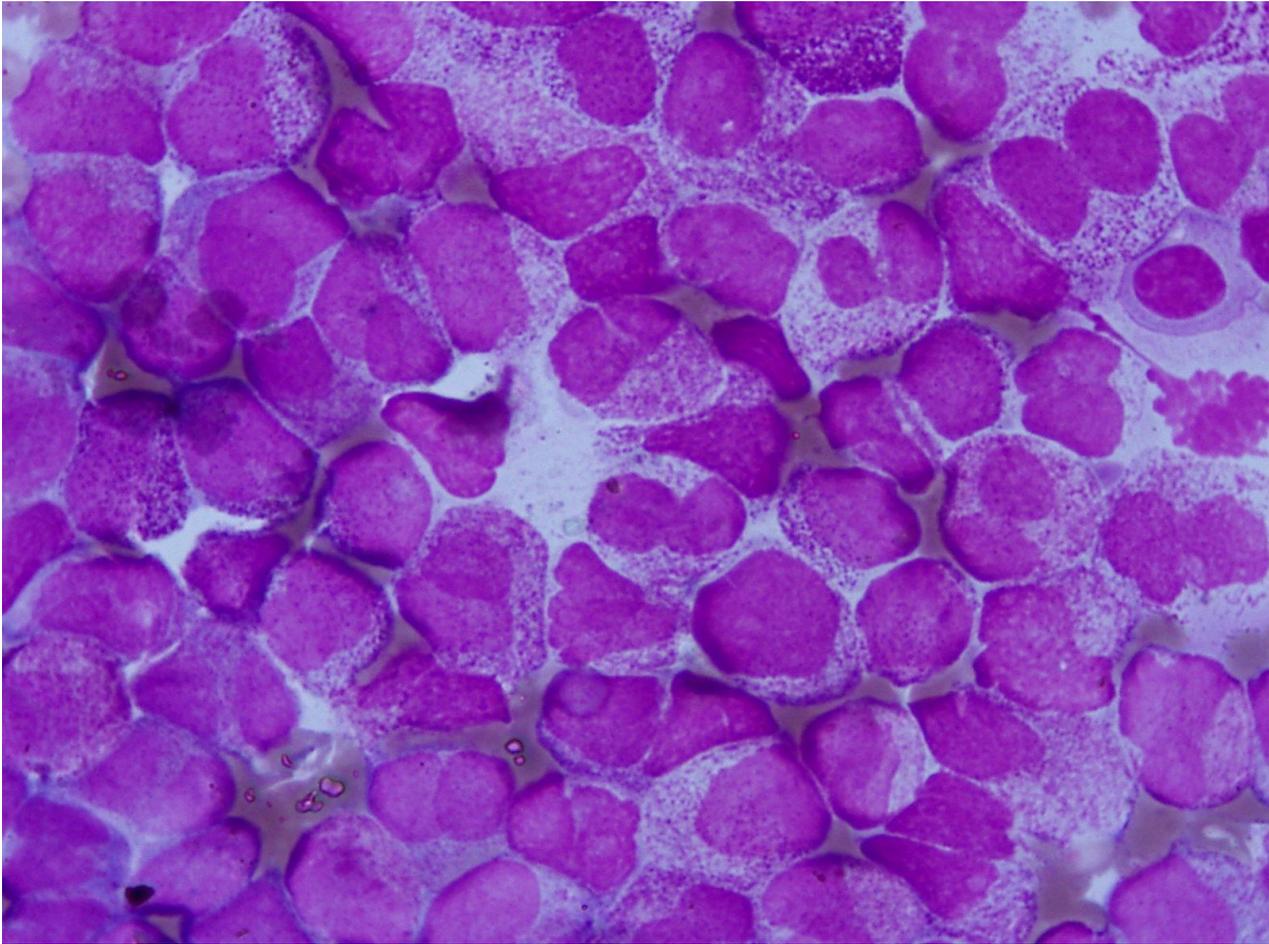
---

- Яркая клиническая картина
- Морфология
- Цитохимия
- Иммунофенотипирование
- Цитогенетика
- Молекулярная генетика

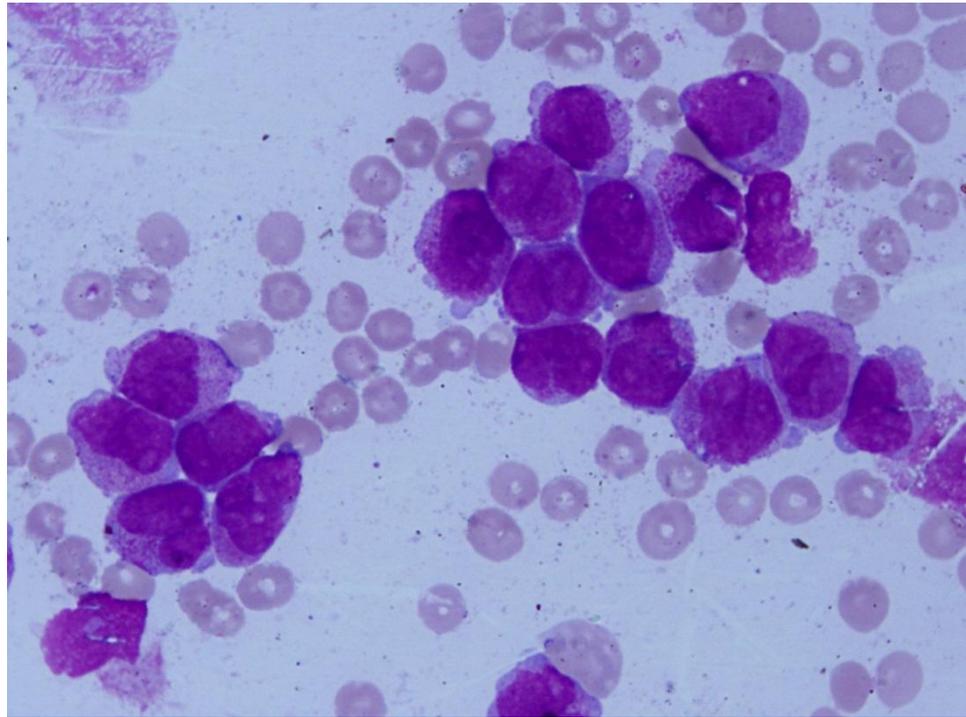
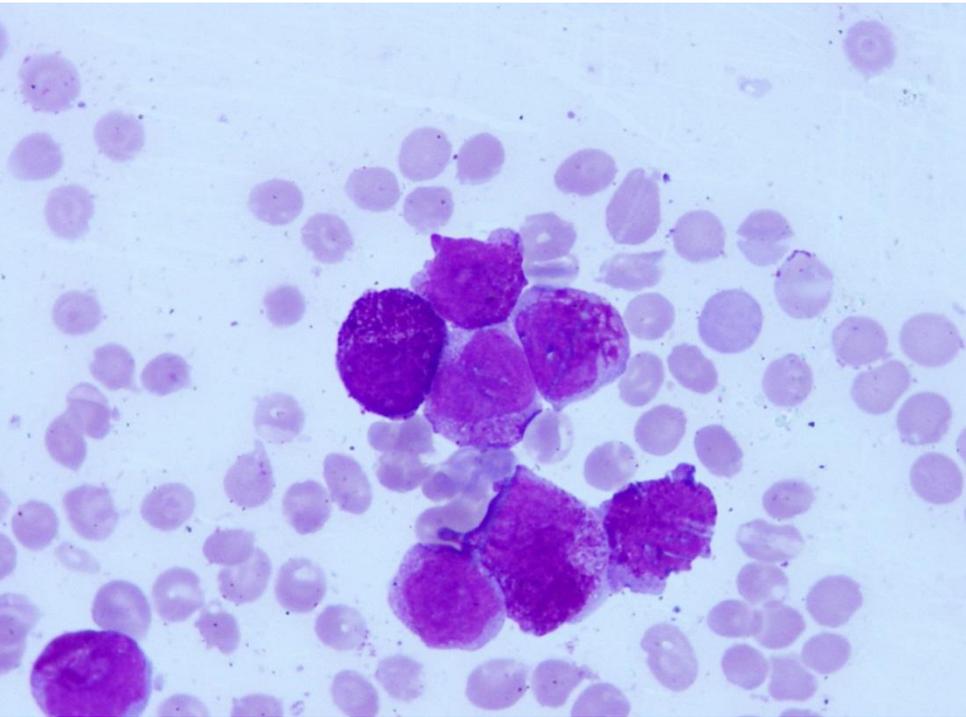
# Характернейшие симптомы ОПЛ

- Геморрагический синдром (гематомная кровоточивость)
- Гипофибриногенемия, гипопротромбинемия
- Лейкопения

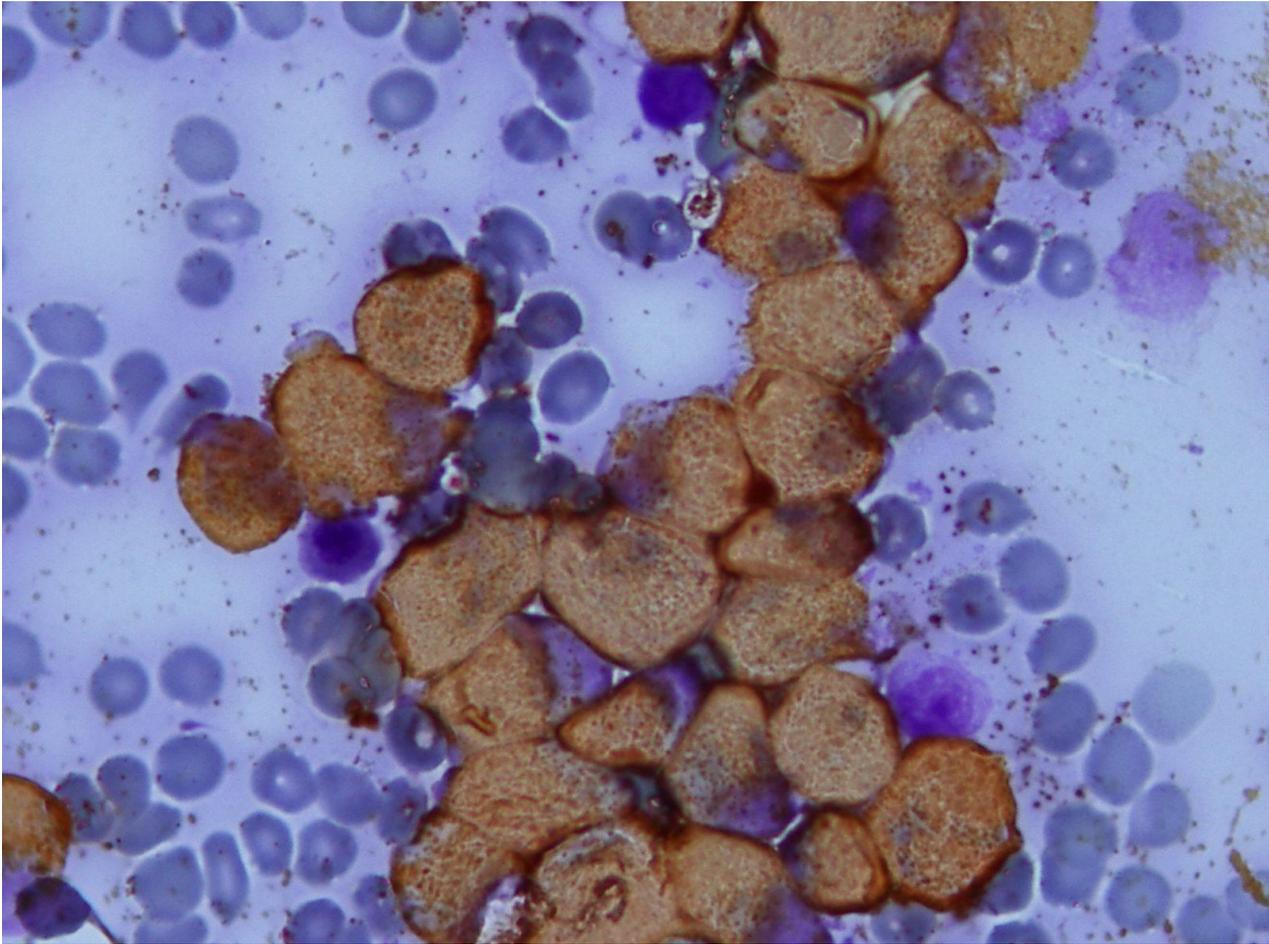
# Морфология



# Морфология



# ΜΠΟ



# Дифференциальный диагноз

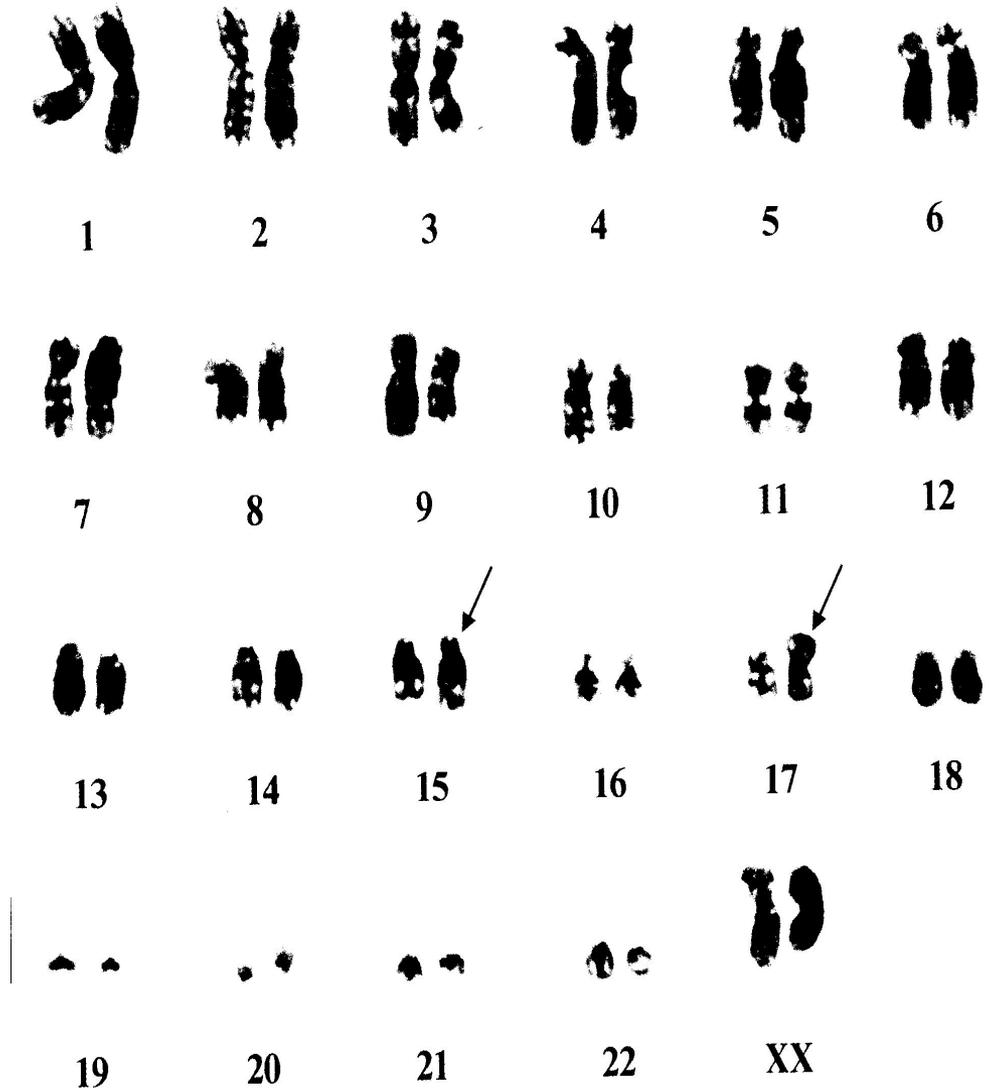
- дифференциальная диагностика микрогранулярного варианта ОПЛ с острым монобластным лейкозом, имеющим признаки дифференцировки (M5в)
- гипербазофильные промиелоциты, которые могут встречаться при вариантной форме ОПЛ, напоминают микромегакариоциты при мегакариобластном лейкозе (M7)
- диагностика острого миелобластного лейкоза с дифференцировкой (M2), так как при этом варианте иногда встречаются бластные клетки с множеством палочек Ауэра и обильной зернистостью

# Иммунофенотип

- Определяется выраженная экспрессия **CD33**
- Экспрессируются антигены **CD13** и **CD117**
- Выявляется позитивная реакция с антителами к **MPO**.
- Маркеры ранних стадий дифференцировки клеток гранулоцитарного роста - **CD34**, **HLA-DR** определяются в 25% случаев. Экспрессия CD34 ассоциируется с вариантной формой ОПЛ, с гиперлейкоцитозом и BCR3 вариантом транскрипта *PML/RARa*.
- Практически всегда при ОПЛ позитивной бывает реакция с антителами к антигену **CD9**
- **CD19**, свойственный В-клеткам, определяется в 15 % случаев
- **CD2**, характеризующий Т-клеточную линию, - в 25% случаев. Экспрессию CD2 маркера связывают с вариантной формой ОПЛ и гиперлейкоцитозом. Существует ассоциация в экспрессии между CD2 и CD34
- CD7 практически никогда не выявляется
- Маркер NK–клеток (**CD56**) - явление нечастое (15%)

# Цитогенетика

- Характерный цитогенетический маркер **t(15;17)(q22;q11-q21)** у 90% больных



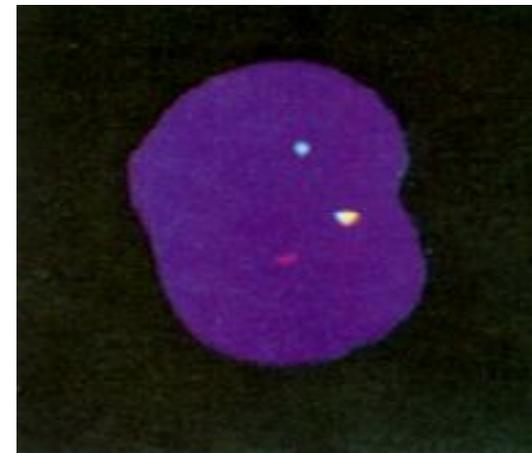
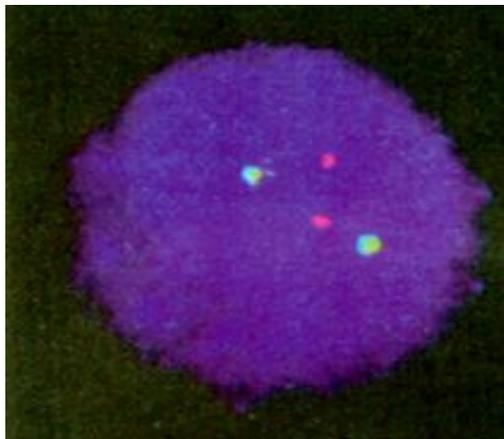
# МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ: ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ *IN SITU* ГИБРИДИЗАЦИЯ

(Данные лаборатории кариологии ГНЦ РАМН)

Ген **PML**  
(15 хромосома)

Ген **RARA**  
(17 хромосома)

**PML/RARA**



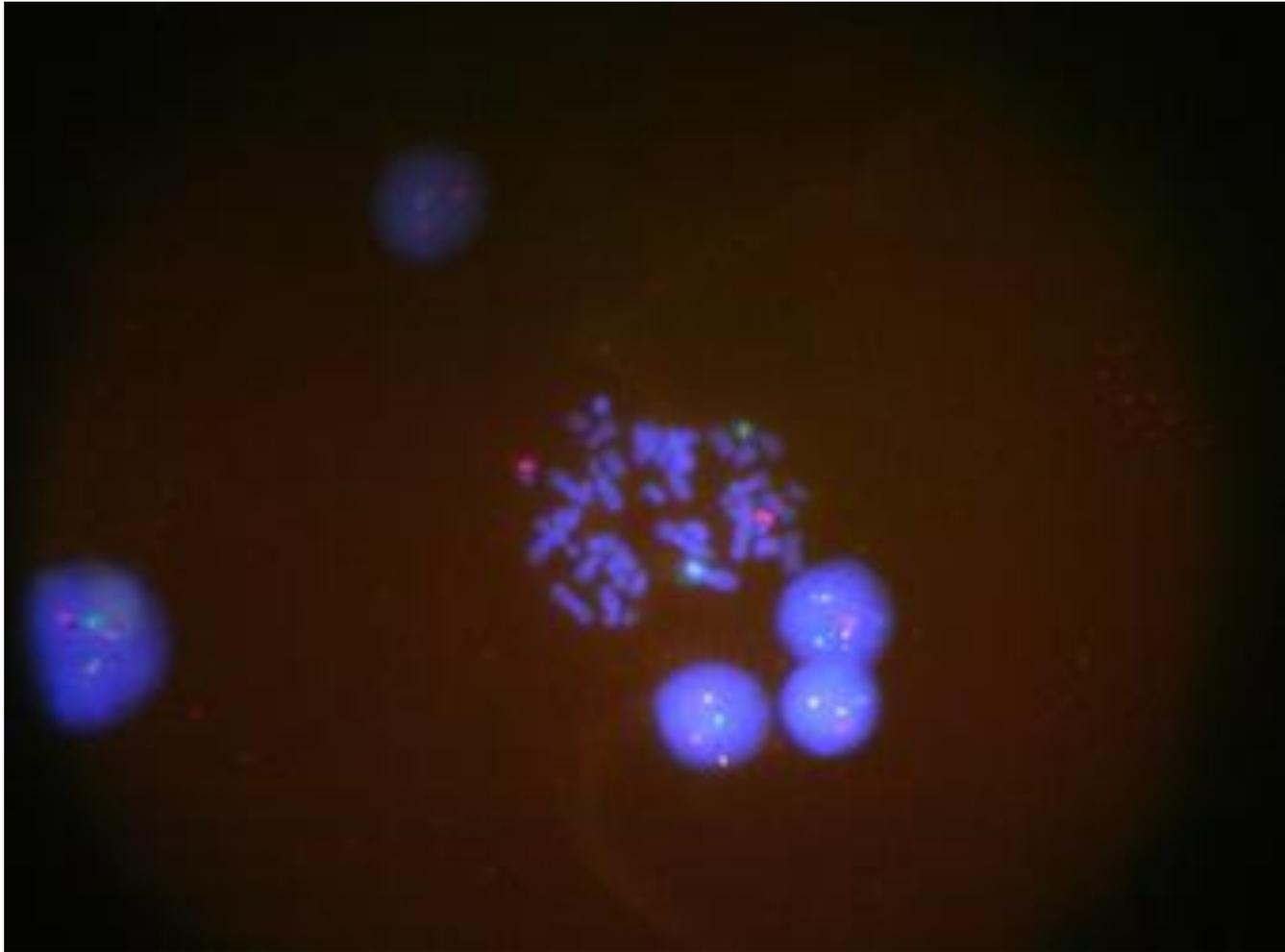
Контроль: костный мозг доноров, % позитивных сигналов:

4%

F.Morschhauser, European APL group, 1998

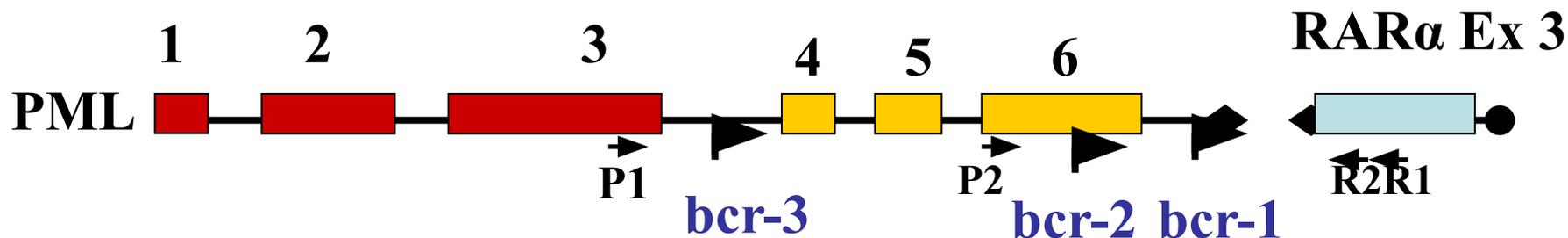
# D-FISH

0,1% при D-FISH    Лаборатория кариологии ГНЦ РАМН

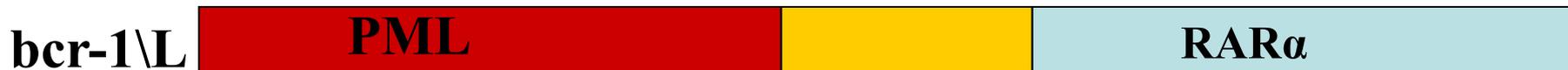


Зеленый сигнал определяет ген *RARa*, красный – ген *PML*,  
два желтых – сливные гены *PML/RARa* и *RARa/PML*

# Механизм образования химерного онкогена PML/RAR $\alpha$



PR

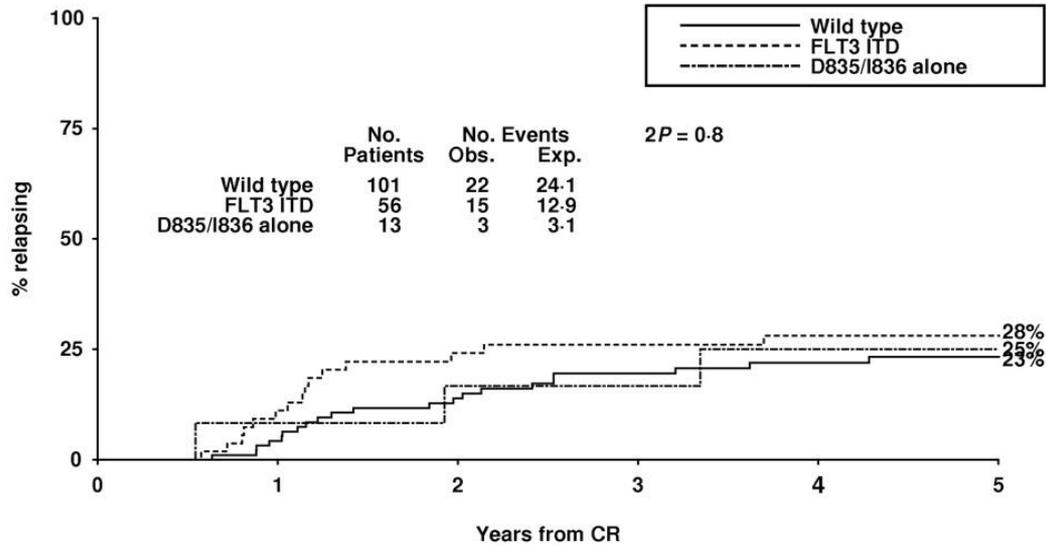


# Частота встречаемости транскриптов bcr 1/2 и bcr 3 в различных странах

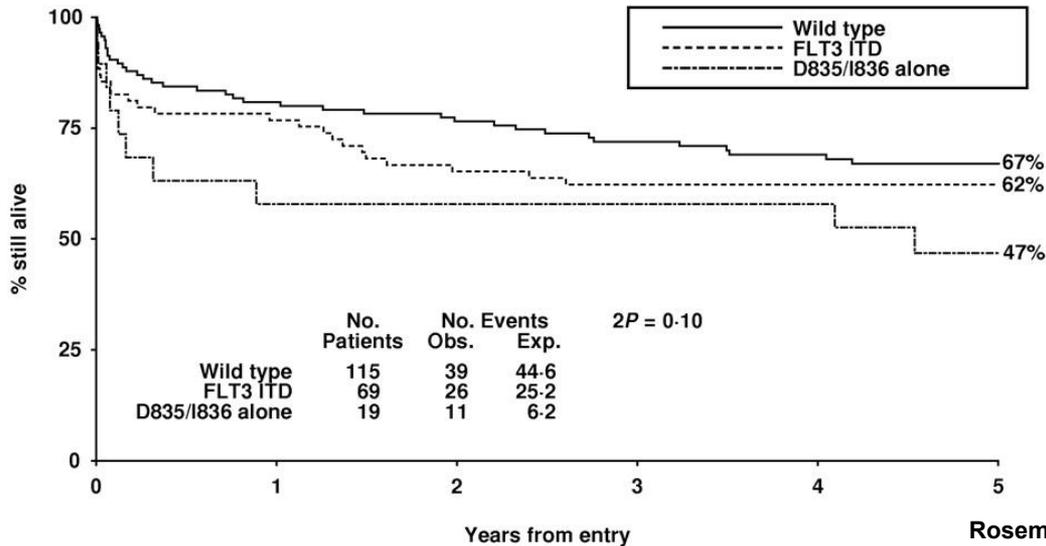
Страна (исследование)	Число больных	Вариант транскрипта	
		bcr 1/2	bcr 3
Россия (ГНЦ РАМН)	119	62 (52%)	38 (48%)
Испания (PETHEMA)	225	126 (56%)	99 (44%)
Германия (AMLSG)	45	26 (58%)	19 (42%)
Канада	48	29 (60%)	19 (40%)
Италия (GIMEMA)	101	60 (60%)	41 (40%)
Великобритания (MRC)	186	114 (61%)	72 (39%)
США (MSKCC)	63	42 (66%)	21 (34%)
Китай	33	24 (73%)	9 (27%)
Латинская Америка	43	36 (84%)	7 (16%)

# Факторы риска

- Экспрессия антигена CD56
  - более высокое число лейкоцитов
  - более низкое содержание альбумина
  - bcr3-изоформа
  - ранние (CD34, CD117, HLA-DR) и Т-клеточные (CD2,CD7) маркеры
- ассоциируется с более высоким риском развития рецидива (22% vs 10%, 5 лет)
- [Montesinos P, Blood, 2010]

**A****Relapse Risk by FLT3 status**

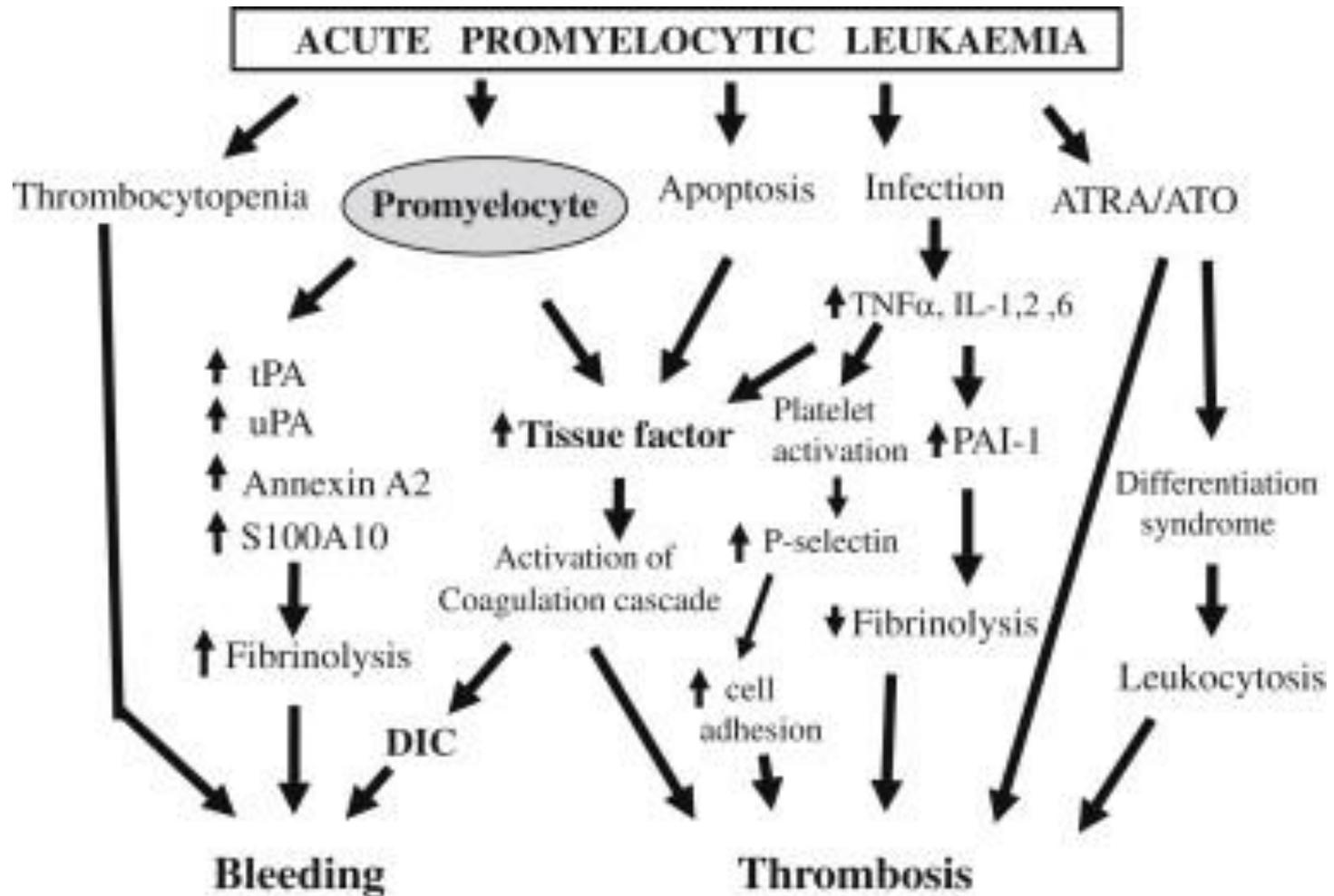
При ОПЛ  
FLT3  
статус  
существенно  
не меняет  
прогноз

**B****Overall Survival by FLT3 status**

# Коагулопатия при ОПЛ

# The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia – What have we learned in the past twenty years

Hau C. Kwaan , Elizabeth H. Cull



# Прокоагулянтный механизм

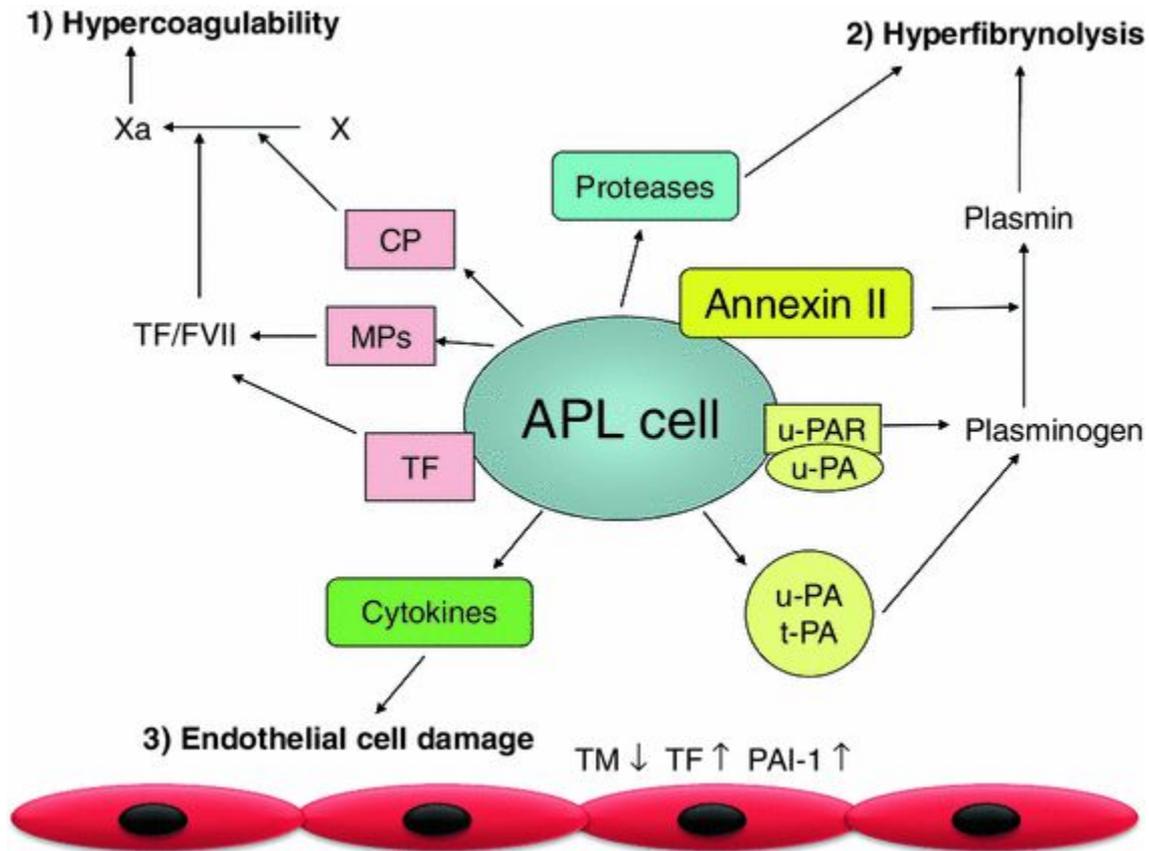
- Тканевой фактор (TF) и раковый прокоагулянт (CP)
- TF образует комплекс с FVII -> активирует FX (Xa)
- CP активирует FX (Xa) напрямую
- Клетки ОПЛ активируют TF эндотелия секрецией IL-1 $\beta$
- Апоптотические клетки ОПЛ высвобождают фосфолипиды (фосфатидилсерин) -> активация TF
- P-селектин (молекула адгезии клеток эндотелия) активирует тромбоциты
- Потребление коагуляционных факторов доказывается увеличением продуктов деградации фибрина и D-димеров со снижением фибриногена
- Повышение концентрации PAI-1 (полиморфизм гена PAI-1 гомозиготная мутация 4G/4G)

# Фибринолитический механизм

- Повышены концентрации tPA, uPA, плазмина
- Снижены концентрации  $\alpha 2$ -антиплазмина и PAI-1
- В отличие от других ДВС (потребление), фибринолиз активирован изначально
- Избыточная экспрессия аннексина A2 и S100A (рецептор/кофактор плазминогена и tPA) на клетках ОПЛ
- В результате – избыточная генерация плазмина

# Интракраниальные кровоизлияния

- Аннексин2 –поверхностный клеточный рецептор, связывающий плазминоген и tPA (тканевой активатор плазминогена)
- S100A10 – такой же рецептор плазминогена
- Конституциональная высокая экспрессия на микроваскулярном эндотелии
- In vitro генерация плазмина после добавления tPA к клеткам эндотелия сосудов головного мозга значительно выше, чем с клетками эндотелия других органов



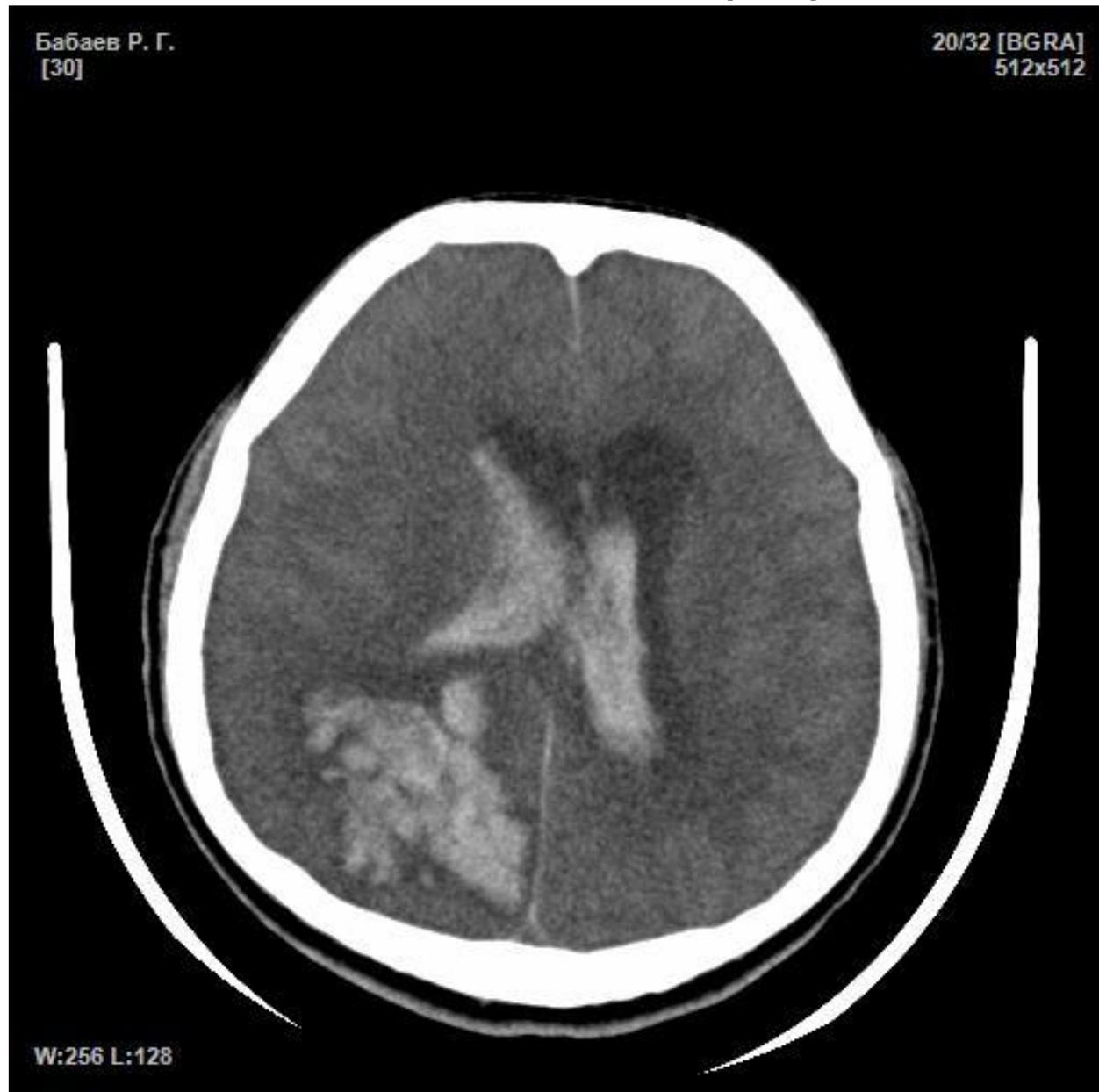
# Факторы риска геморрагических осложнений

- Лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9/\text{л}$
- Бластные клетки крови  $> 30 \times 10^9/\text{л}$
- Возраст более 60 лет
- Почечная недостаточность
- Избыточный фибринолиз, определяемый по гипофибриногенемии  $< 1 \text{ г/л}$
- Тромбоцитопения менее  $30 \times 10^9/\text{л}$

# Лечение гипокоагуляционного синдрома

- «Агрессивная» трансфузионная поддержка
- Тромбоциты для достижения  $30-50 \times 10^9/\text{л}$
- Криопреципитат, СЗП для достижения фибриногена плазмы 1-1,5 г/л
- Начало ATRA при первом подозрении на диагноз ОПЛ
- Единичные сообщения об эффекте rVII (Новосевен) при внутрикраниальных кровоизлияниях, но есть высокий риск тромботических осложнений

# Массивное кровоизлияние в правой затылочной доле. Кетопрофен.

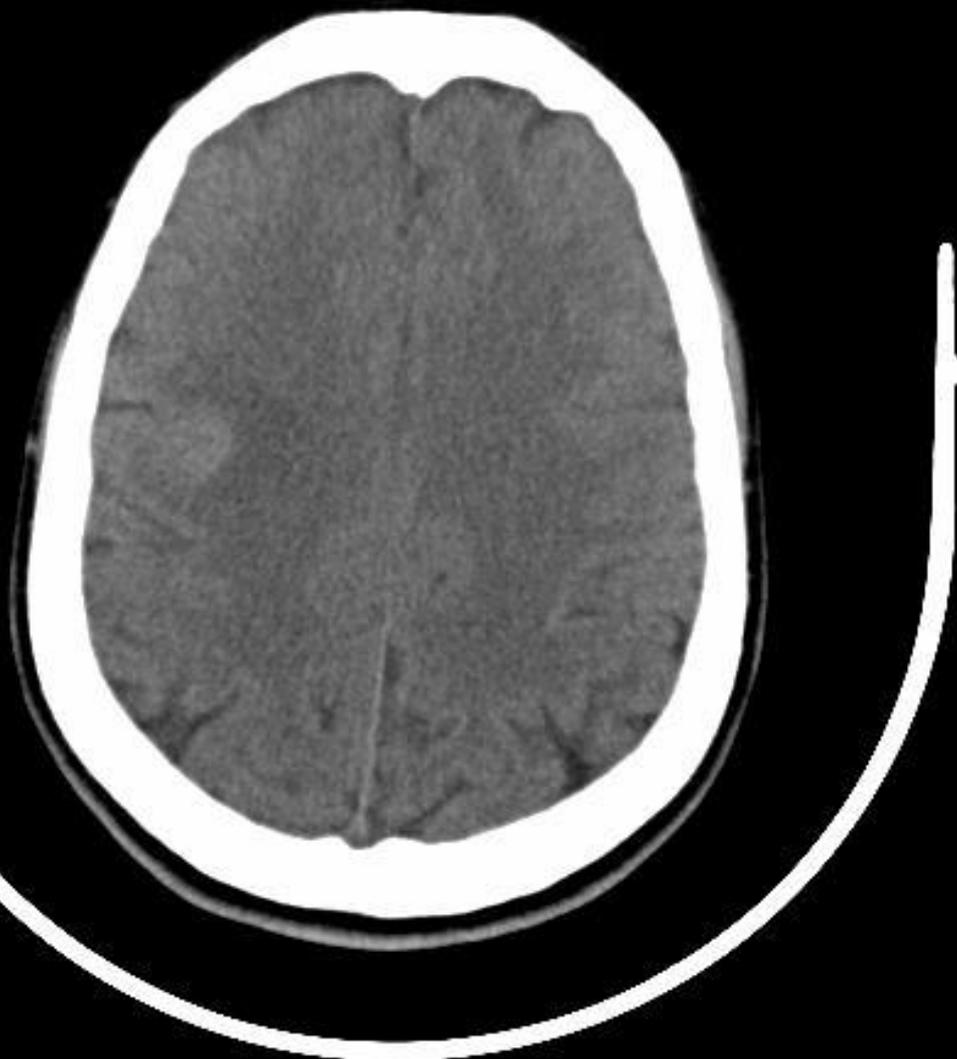


Тромбоциты  
61x10<sup>9</sup>/л  
ПТИ 61%  
Фибриноген 0,7 г/л  
АЧТВ 41 сек

# Кровоизлияние в правой лобно-теменной области. Протромплекс

Сорокин К. А.  
муж [32]

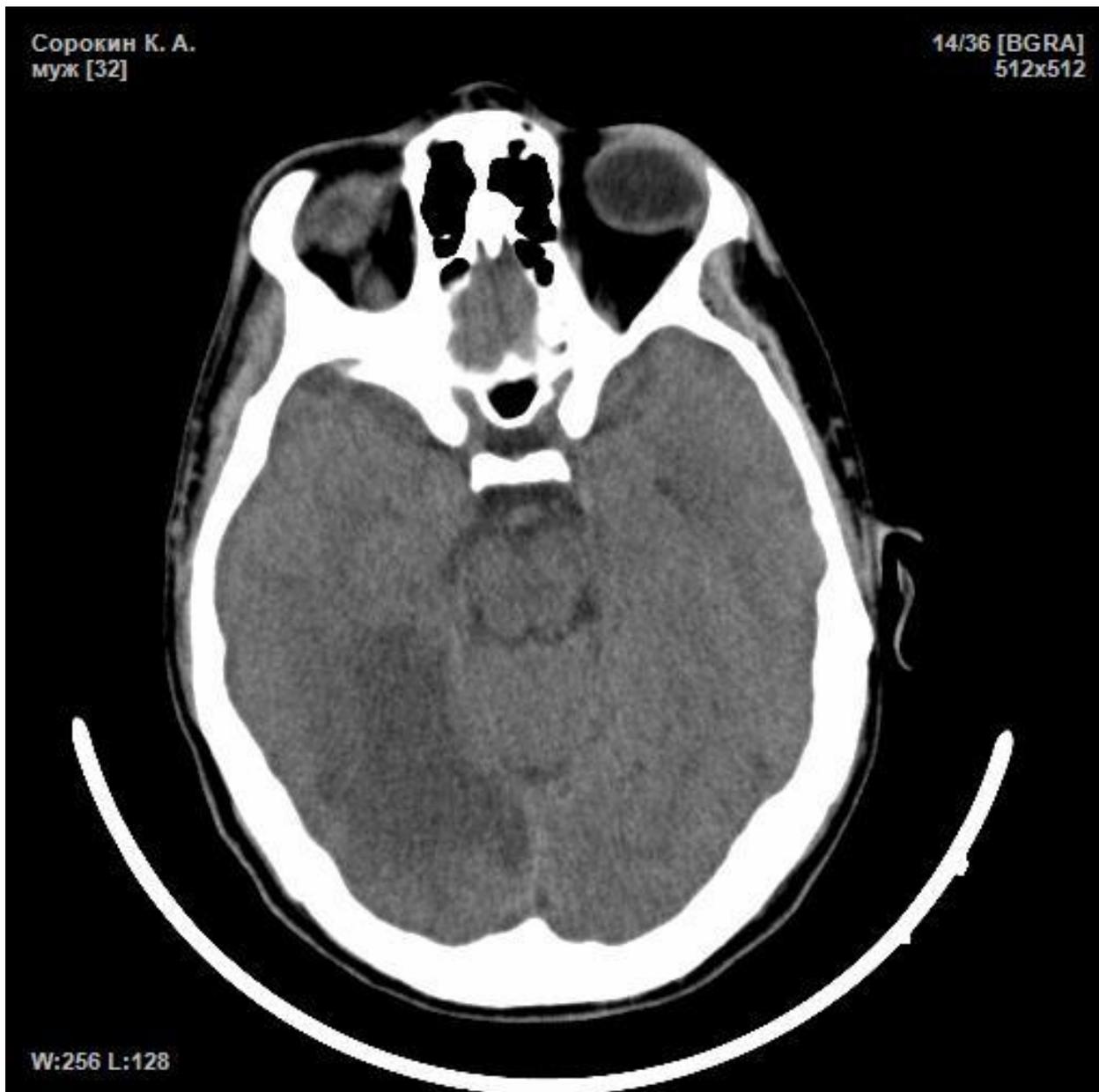
24/32 [BGRA]  
512x512



W:256 L:128

Тромбоциты  
39->76x10<sup>9</sup>/л  
Фибриноген 1,1 г/л  
АЧТВ 21 сек.

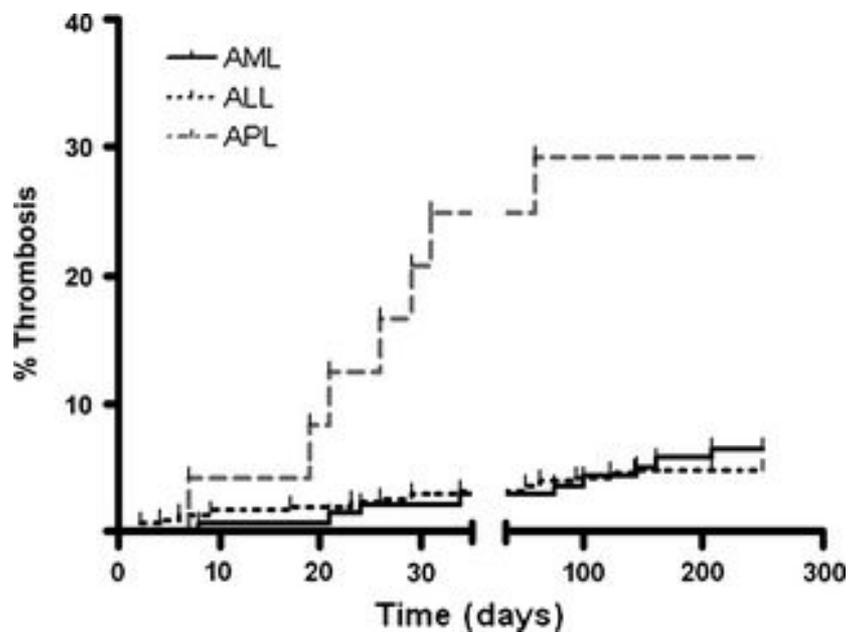
# Обширная зона ишемии в правой затылочной области



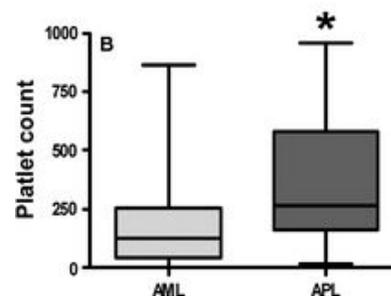
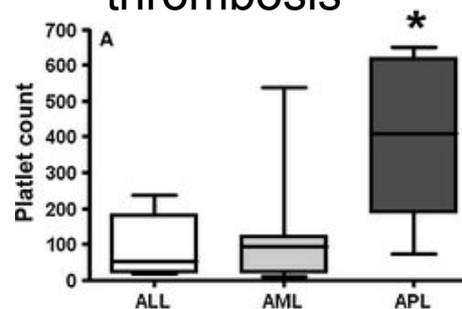
# Тромботические осложнения, факторы риска

- Риск тромбозов у больных ОПЛ 9,6% по сравнению с ОМЛ 3,2% (Fenaux 1993)
- CD2, CD15, FLT3-ITD, bcr3 изоформа транскрипта (Breccia 2007)
- Фибриноген <1,7 г/л, Hb >10 г/л, вариантный ОПЛ, WBC >10x10<sup>9</sup>/л, ATRA-дифференцировочный синдром (PETHEMA Montesinos 2011)
- ЦВК-ассоциированные тромбозы у 32% ОПЛ, 6,4% ОЛЛ, 4% ОМЛ (Grasariu 2013).  
Ассоциация с высокими цифрами тромбоцитов

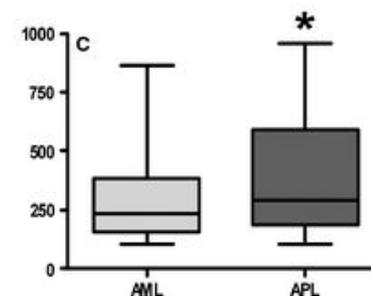
# Increased risk of central venous catheter-associated thrombosis in acute promyelocytic leukemia: a single-institution experience



## Onset of thrombosis



Day 25



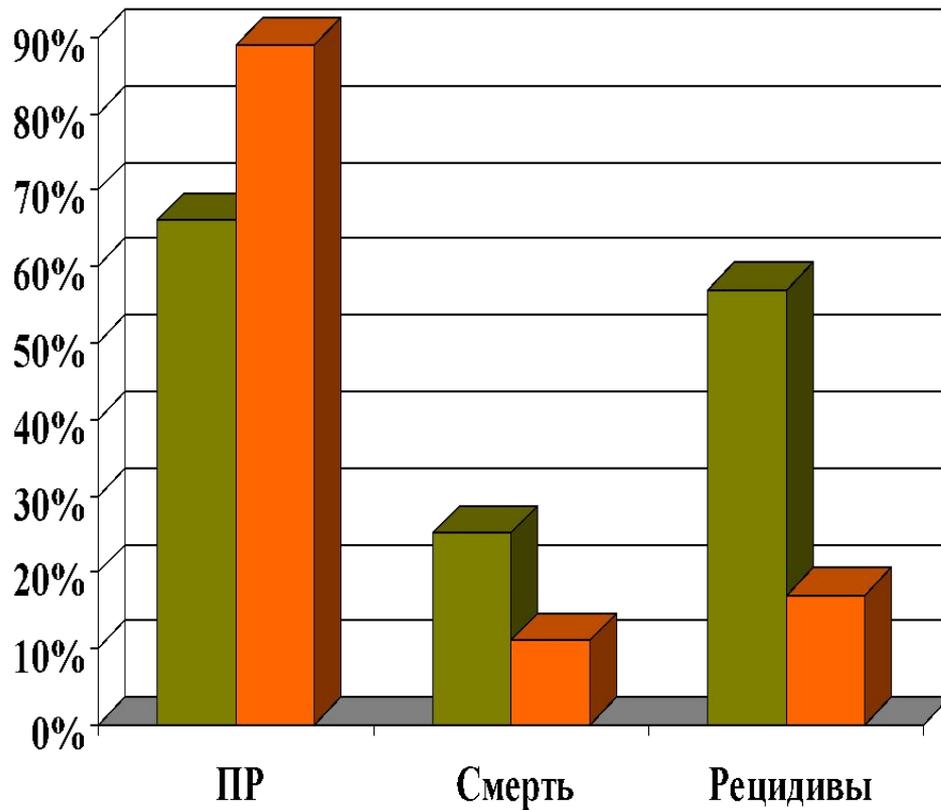
Day 25  
excl. non remission  
pts

Grasariu et al.

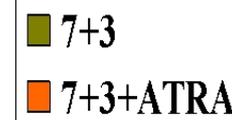
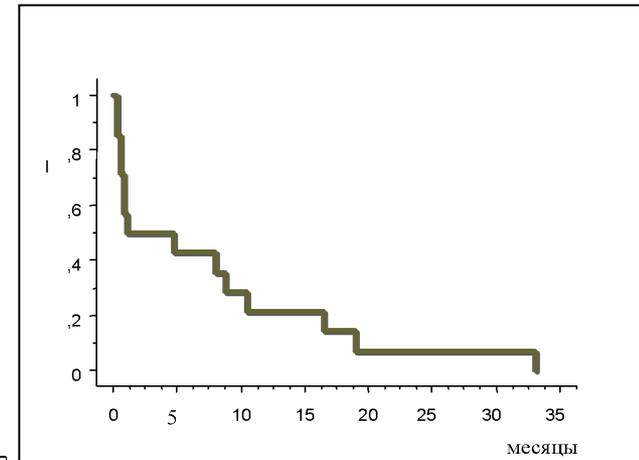
# Смертность от ОПЛ в популяционных исследованиях

- Surveillance, Epidemiology, and End Results database (NCI, USA) - 17%
- Swedish Adult Acute Leukemia Registry - 29%
- Canadian study by Paulson *et al.* in 2014 – 22%

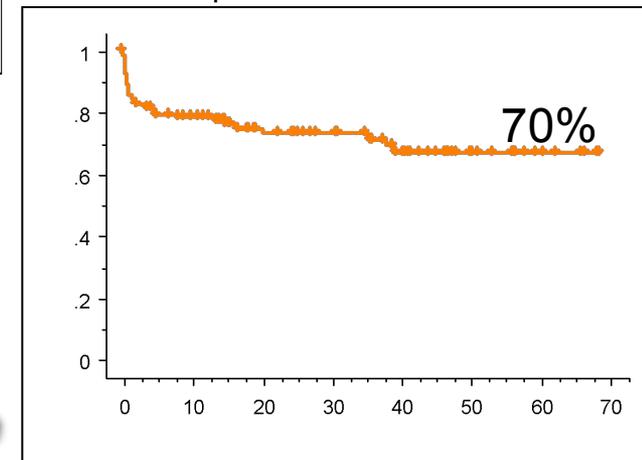
# Эффективность терапии ОПЛ до и после включения АТРА в программы лечения (данные Российского исследования 1998-2007)



До



Общая выживаемость



После

# Правила лечения ОПЛ, которые выполняются и в современных программах

- Значимость высоких доз антрациклиновых антибиотиков
- Агрессивная трансфузионная поддержка
- Длительная поддерживающая терапия

## Review article

# Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet

Miguel A. Sanz,<sup>1</sup> David Grimwade,<sup>2</sup> Martin S. Tallman,<sup>3</sup> Bob Lowenberg,<sup>4</sup> Pierre Fenaux,<sup>5</sup> Elihu H. Estey,<sup>6</sup> Tomoki Naoe,<sup>7</sup> Eva Lengfelder,<sup>8</sup> Thomas Büchner,<sup>9</sup> Hartmut Döhner,<sup>10</sup> Alan K. Burnett,<sup>11</sup> and Francesco Lo-Coco<sup>12</sup>

<sup>1</sup>University Hospital La Fe, Valencia, Spain; <sup>2</sup>King's College London, London, United Kingdom; <sup>3</sup>Northwestern University, Chicago, IL; <sup>4</sup>Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; <sup>5</sup>Hopital Avicenne, Paris, France; <sup>6</sup>Seattle Cancer Care Alliance, WA; <sup>7</sup>Nagoya University, Nagoya, Japan; <sup>8</sup>Universitätsklinikum Mannheim, Heidelberg, Germany; <sup>9</sup>University of Munster, Munster, Germany; <sup>10</sup>University of Ulm, Ulm, Germany; <sup>11</sup>Cardiff University, Cardiff, United Kingdom; and <sup>12</sup>Tor Vergata University, Rome, Italy

The introduction of all-*trans* retinoic acid (ATRA) and, more recently, arsenic trioxide (ATO) into the therapy of acute promyelocytic leukemia (APL) has revolutionized the management and outcome of this disease. Several treatment strategies using these agents, usually in combination with chemotherapy, but also without or with minimal use of cytotoxic agents, have provided excellent therapeutic results. Cure of APL patients, however, is also dependent on peculiar aspects related to the management and supportive

measures that are crucial to counteract life-threatening complications associated with the disease biology and molecularly targeted treatment. The European LeukemiaNet recently appointed an international panel of experts to develop evidence- and expert opinion-based guidelines on the diagnosis and management of APL. Together with providing current indications on genetic diagnosis, modern risk-adapted front-line therapy and salvage treatment, the review contains specific recommendations for the

identification and management of most important complications such as the bleeding disorder, APL differentiation syndrome, QT prolongation and other ATRA- and ATO-related toxicities, as well as for molecular assessment of response to treatment. Finally, the approach to special situations is also discussed, including management of APL in children, elderly patients, and pregnant women. (Blood. 2009;113:1875-1891)

## 1. Introduction

Although the real incidence of acute promyelocytic leukemia (APL) is unknown, it is a relatively rare hematologic malignancy.

probably the most biologically active single drug in APL, has provided a valuable addition to the armamentarium and may have

# Принципы лечения ОПЛ

- АТРА назначается всегда и сразу же **при малейшем клиническом подозрении** на ОПЛ (морфологическая характеристика бластных клеток, геморрагический синдром, низкие показатели протромбина и фибриногена, часто лейкопения)
- Диагноз ОПЛ **всегда должен быть** подтвержден цитогенетическими и/или молекулярно-биологическими методами, поскольку только для этой формы острого лейкоза доказана высокая эффективность применения ретиноевой кислоты.

**Table 2. Management during induction, consolidation therapy, and beyond**

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
2.1. Eligible patients should be offered entry into a clinical trial.	IV	C
<b>Induction therapy</b>		
2.2. Induction therapy should consist of the administration of concomitant ATRA and anthracycline-based chemotherapy.	Ib	A
2.3. Standard induction therapy should not be modified based on the presence of leukemia cell characteristics that have variably been considered to predict a poorer prognosis (eg, secondary chromosomal abnormalities, <i>FLT3</i> mutations, CD56 expression, and BCR3 <i>PML-RARA</i> isoform).	IIa	B
2.4. ATO should be used as standard therapy in countries where pharmaceutical quality locally produced arsenic compounds provide a more affordable treatment approach than ATRA plus chemotherapy.	III	B

Терапия больным ОПЛ  
должна осуществляться  
по программам, содержащим **АТРА** и  
антрациклиновые антибиотики без  
или с цитарабином

gemtuzumab ozogamicin may be considered.

**Management after consolidation**

2.14. Maintenance therapy should be used for patients who have received an induction and consolidation treatment regimen wherein maintenance has shown a clinical benefit.	Ib	A
2.15. Because early treatment intervention in patients with evidence of MRD affords a better outcome than treatment in full-blown relapse, every 3 months MRD monitoring of bone marrow should be offered to all patients for up to 3 years after completion of consolidation therapy.	IIb	B
2.16. Bone marrow generally affords greater sensitivity for detection of MRD than blood and therefore is the sample type of choice for MRD monitoring to guide therapy.	IIa	B
2.17. For patients testing PCR-positive at any stage after completion of consolidation, it is recommended that a bone marrow is repeated for MRD assessment within 2 weeks and that samples are sent to the local laboratory, as well as to a reference laboratory for independent confirmation.	IV	C
2.18. CNS prophylaxis can be considered only for patients with hyperleukocytosis.	IV	C



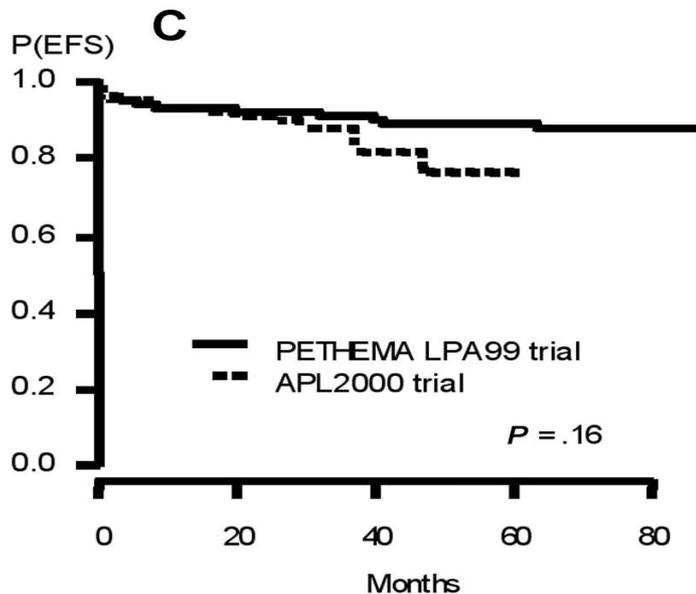
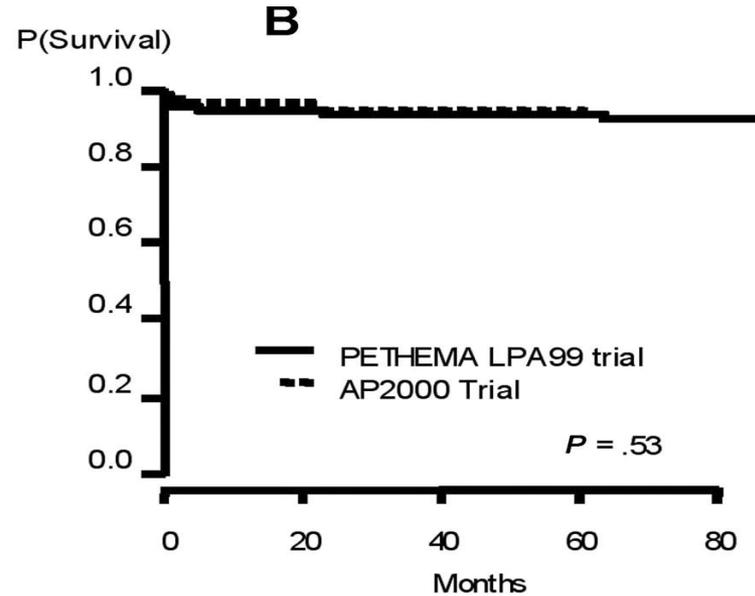
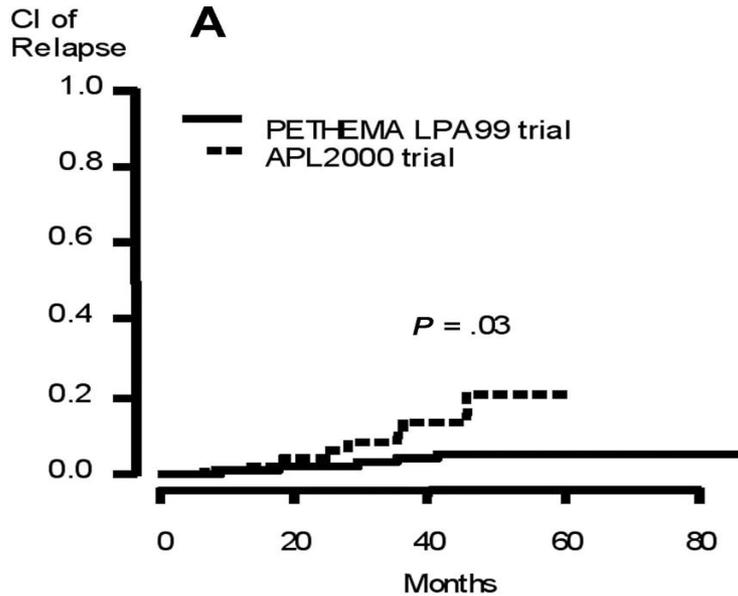
# Результаты индукции

- Испания :    ПР= 381 (92.9%)  
    Летальность= 28 (6.8%)  
    Резистентность= 1 (0.2%)
- Франция: ПР= 173 (97.2%)  
    Летальность= 5 (2.8%)  
    Резистентность= 0

# Группы риска

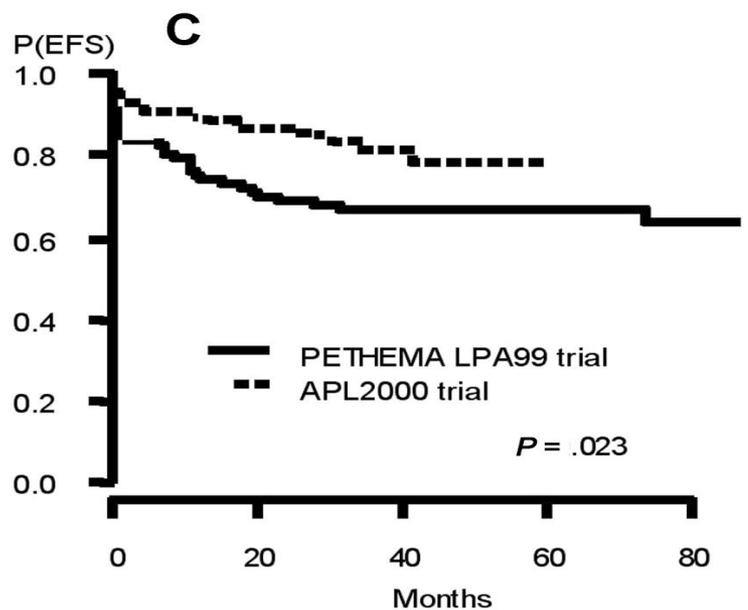
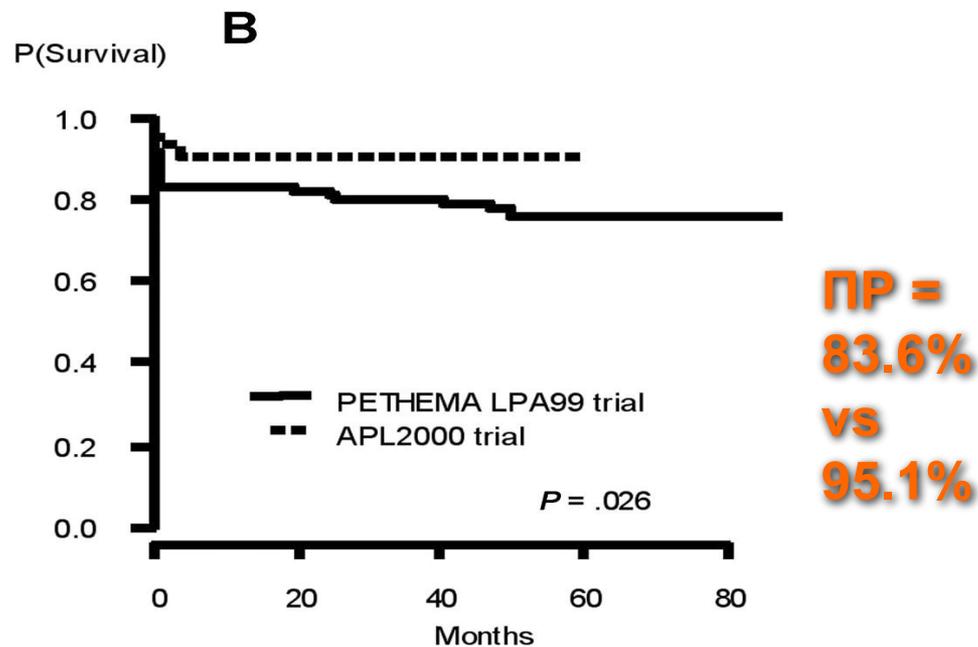
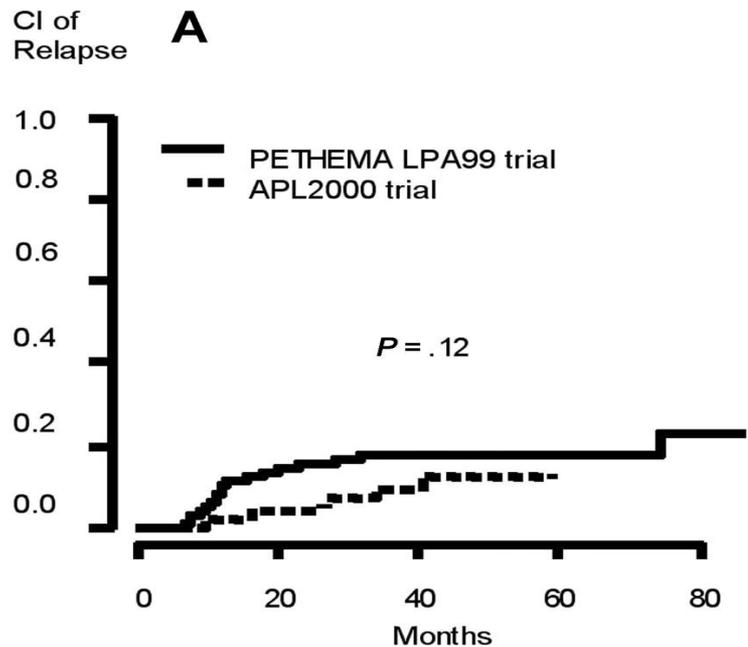
- Низкий риск       $L < 10 \times 10^9/L$   
     $Tr > 40 \times 10^9/L$
- Промежуточный       $L < 10 \times 10^9/L$   
     $Tr < 40 \times 10^9/L$
- Высокий риск       $L > 10 \times 10^9/L$

# Долгосрочные результаты лечения больных ОПЛ из группы **низкого и промежуточного риска**



Вероятность развития рецидивов достоверно выше при использовании французской программы, основанной на программе 7+3

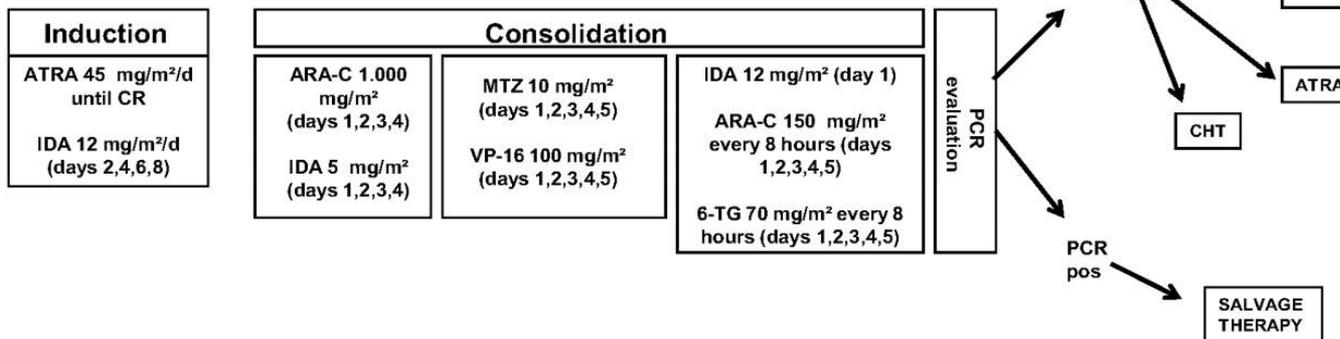
# Долгосрочные результаты лечения больных ОПЛ из группы высокого риска



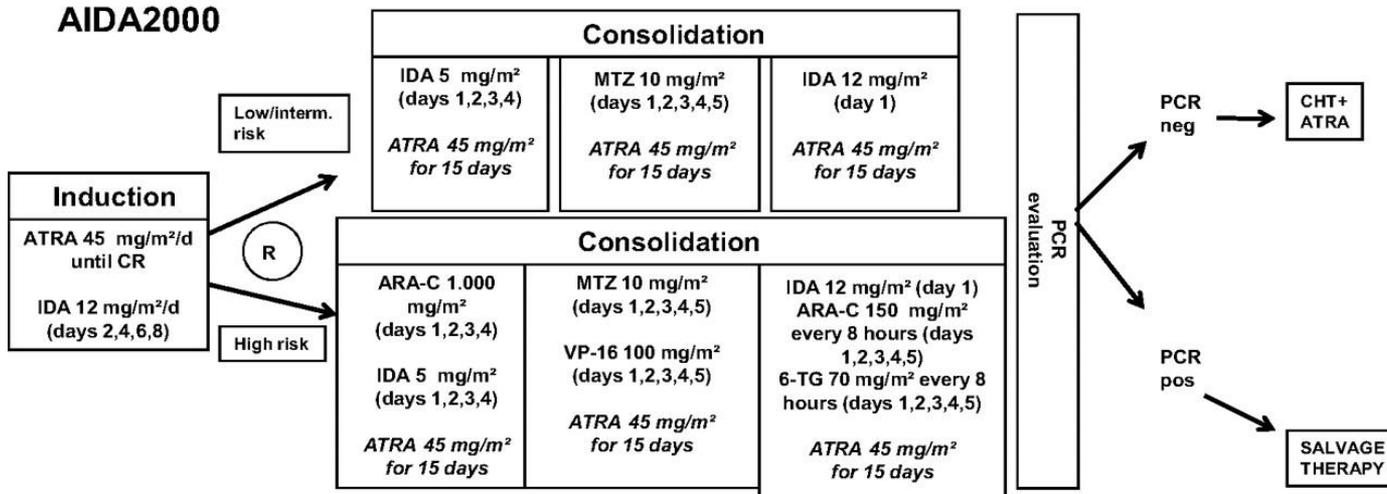
Бессобытийная и общая  
выживаемость  
достоверно ниже при  
использовании  
Испанской программы, в  
которой нет Цитарабина

# Значимость включения ATRA на всех этапах лечения AIDA-0493 and AIDA-2000

## AIDA0493

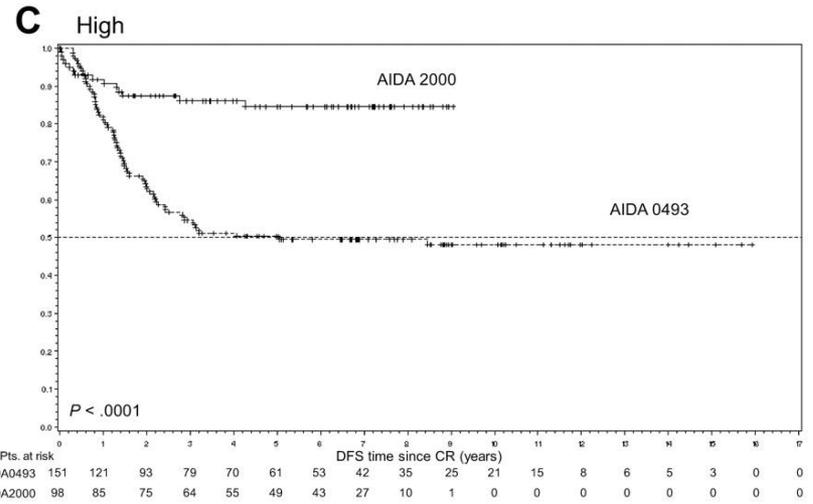
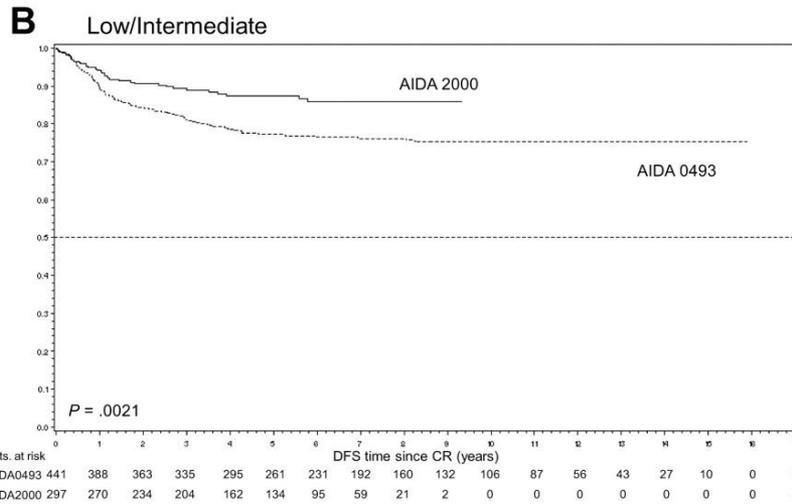
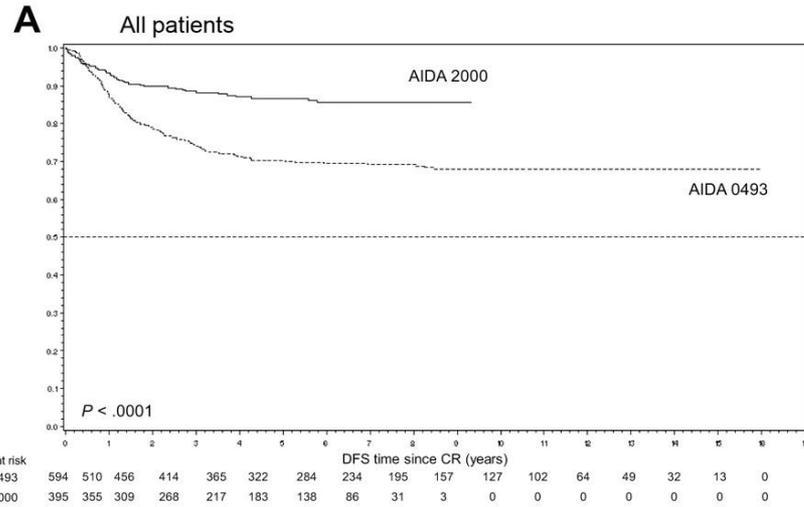


## AIDA2000



Francesco Lo-Coco et al. Blood 2010;116:3171-3179

# DFS according to protocol.



Francesco Lo-Coco et al. Blood 2010;116:3171-3179

# Результаты Российского исследования по лечению ОПЛ

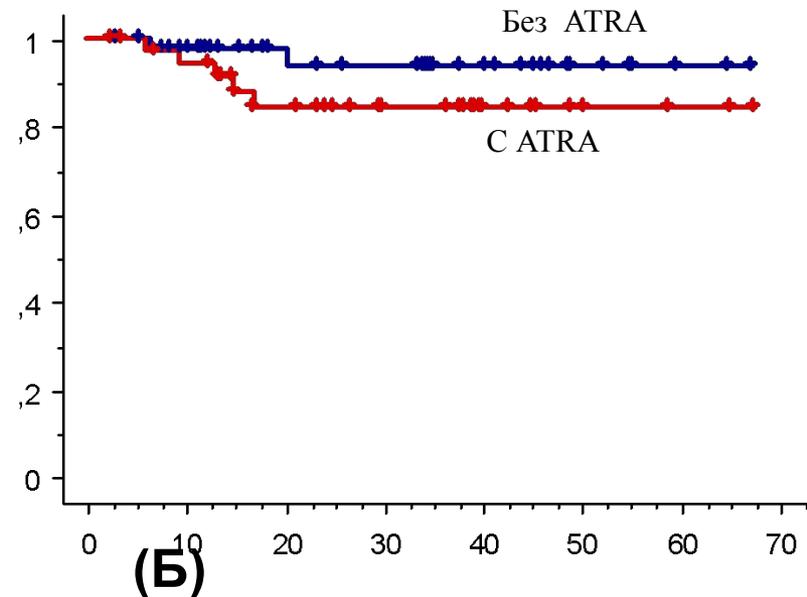
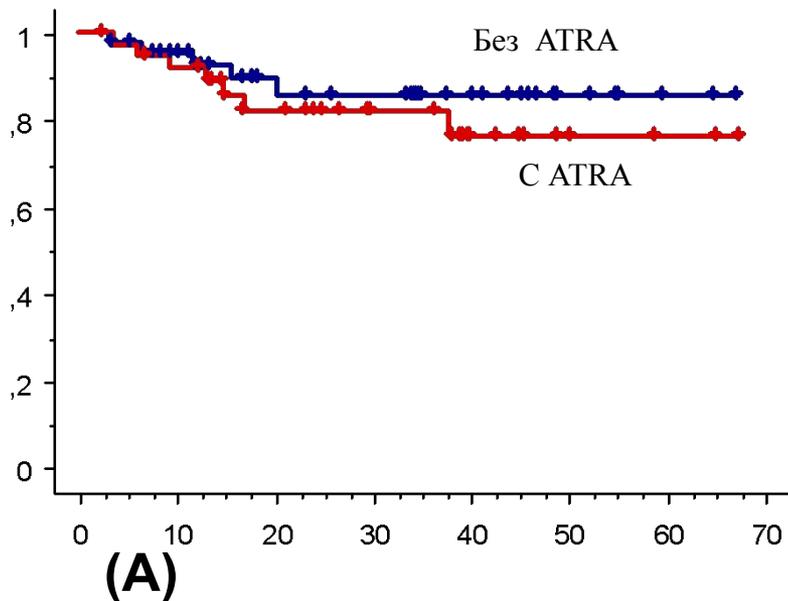
Показатели	Вариант поддерживающей терапии	
	Без включения ATRA (n=50)	С включением ATRA (n=52)
Полная ремиссия	<b>90</b> %(45)	<b>80,1</b> %(42)
Резистентность, %	0	0
Ранняя летальность, %	10 %(5)	19,9 %(10)
Смерть в ремиссии, %	6,7 %(3)	14,3 %(6)
Рецидивы, %	6,7 %(3)	9,5 %(4)
ТКМ выполнили в 1 ремиссии	2	1
во 2 ремиссии	1	1

АТРА- синдром зарегистрирован у 51%; смерть от него – 5%

# Результаты Российского исследования по лечению ОПЛ

Безрецидивная выживаемость (А) и вероятность сохранения полной ремиссии (Б) в зависимости от варианта поддерживающего лечения: без ATRA (n=43) и с ATRA (n=38)

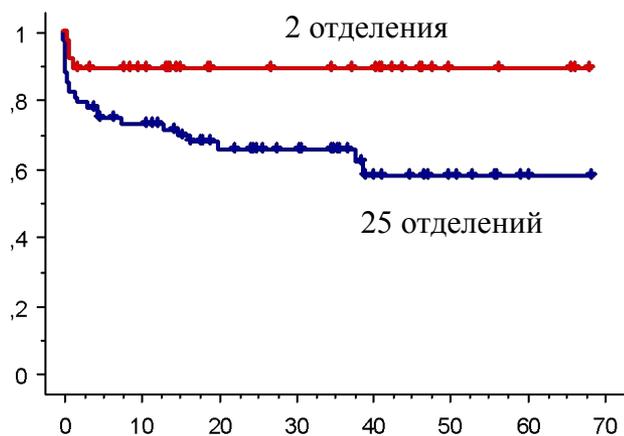
**Уменьшение цитостатической нагрузки в период поддерживающей терапии привело к увеличению числа рецидивов**



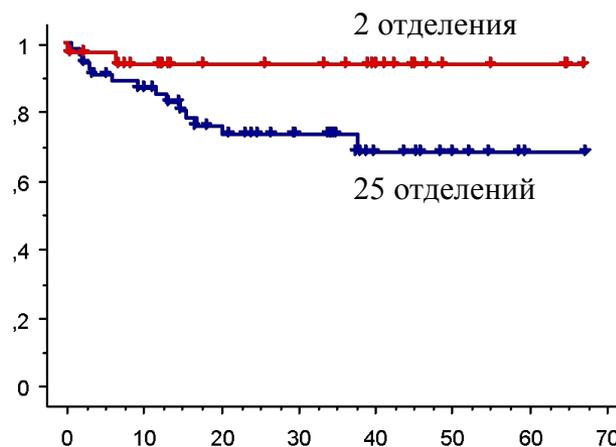
# Общая (А) и безрецидивная выживаемость (Б) 37 больных (2 отделения) и 66 больных (25 отделений)

**Эффективность терапии зависит от числа  
включенных в исследование больных – опыта команды**

2 отделения



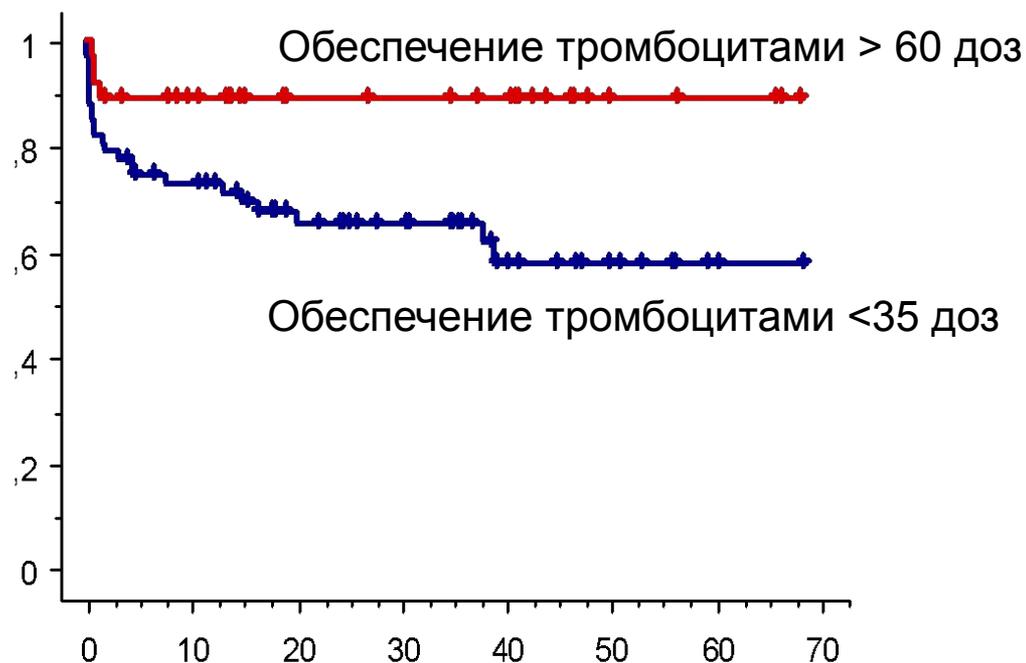
**(А)**



**(Б)**

# Эффективность терапии зависит от объема трансфузиологической поддержки

(данные Российского многоцентрового исследования)



# Сопроводительная терапия

**Table 1. Diagnostic workup and supportive care**

Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation
1.1. Once a diagnosis of APL is suspected, the disease should be managed as a medical emergency.	IV	C
1.2. Diagnosis should be confirmed by molecular detection of <i>PML-RARA</i> fusion (or rare molecular variants).	IIa	B
1.3. In addition to conventional karyotyping, FISH, and RT-PCR, immunostaining with anti-PML antibody can be used for rapid diagnosis of APL.	IIa	B
<b>Management of coagulopathy</b>		
1.4. Treatment with ATRA should be started immediately that a diagnosis of APL is suspected.	Ib	A
1.5. Liberally transfuse with fresh frozen plasma, fibrinogen, and/or cryoprecipitate and platelet transfusions to maintain the fibrinogen concentration and platelet count above 100-150 mg/dL and $30-50 \times 10^9/L$ , respectively.	IIb	B
1.6. The benefit of heparin, tranexamic acid, or other anticoagulant or antifibrinolytic therapy remains questionable and should not be used routinely outside the context of clinical trials.	IV	C
<b>Management of hyperleukocytosis (<math>WBC &gt; 10 \times 10^9/L</math>)</b>		
1.7. Chemotherapy should be started without delay, even if the molecular results are still pending.	IV	C
1.8. Leukopheresis should be avoided due to risk of precipitating fatal hemorrhage.	III	B
1.9. Prophylactic steroids can be given, which may reduce the risk of APL differentiation syndrome.	IV	C
<b>Management of APL differentiation syndrome</b>		
1.10. Steroids (10 mg dexamethasone intravenously bd) should be started immediately at the earliest clinical suspicion of incipient APL differentiation syndrome. Once the syndrome has resolved, steroids can be discontinued and ATO/ATRA recommenced.	IIa	B
1.11. Temporary discontinuation of differentiation therapy (ATRA or ATO) is indicated only in case of severe APL differentiation syndrome.	IIa	B
<b>Management of treatment with ATO</b>		
1.12. Treatment with ATO should be restricted to cases confirmed to be <i>PML/RARA</i> -positive.	IIb	B
1.13. Treatment with ATO requires careful monitoring to maintain electrolytes in the normal range, keeping the serum potassium above 4.0 mEq/L and serum magnesium above 1.8 mg/dL.	IV	C
1.14. Treatment with ATO requires careful monitoring of the QT/QTc interval.*	IV	C

# Принципы лечения

- Всем больным, независимо от инициального лейкоцитоза, **курс химиотерапии** должен быть начат **не позднее третьего дня** от начала лечения ретиноевой кислотой.
- Больным с числом лейкоцитов **более  $10 \cdot 10^9/\text{л}$**  курс цитостатическими препаратами начинают **одномоментно с ATRA**. У больных с числом лейкоцитов менее  $10 \cdot 10^9/\text{л}$  оптимально - на второй день от начала приема ATRA, поскольку к этому времени уже должен быть подтвержден диагноз ОПЛ, и вероятность развития раннего ретиноидного синдрома крайне мала.

# Принципы лечения

- При гиперлейкоцитозе (особенно более  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ ) на фоне проведения программы химиотерапии целесообразно выполнение плазмаферезов (плазмаобменов). Лейкаферезы противопоказаны!!! Гидроксимочевина опасна!
- Выполнение плазмаферезов показано не только в качестве процедуры, направленной на профилактику и лечение синдрома распада опухоли, но также и на коррекцию коагуляционных осложнений (ДВС-синдром)

# Принципы лечения

- Индукционное лечение ОПЛ требует массивной трансфузионной терапии тромбоконцрататами (**тромбоциты минимум  $30 \cdot 10^9/\text{л}$ , оптимально  $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$** ) и свежезамороженной плазмой (уровень фибриногена более 2 г/л, ПИ - более 80%)
- При наличии геморрагического синдрома трансфузии тромбоцитов осуществляют **вне зависимости от их уровня** (более или менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ ) – вероятность кровоизлияния в головной мозг не определяется напрямую числом тромбоцитов
- Использование ATRA не отменило агрессивной заместительной терапии компонентами крови, а лишь несколько уменьшило объемы используемых трансфузионных средств.

# АТРА-синдром = синдром дифференцировки опухолевых клеток

- Частота диагностики зависит от программы лечения и критериев диагностики: **2-50%**
- При наличии инфекционного процесса, застойной сердечной недостаточности диагноз АТРА-синдрома не устанавливают
- Частота назначения дексаметазона не совпадает частоту развития АТРА-синдрома

---

## Испанское исследование

- АТРА-синдром диагностирован у **25%** (2 и более симптомов)

## Итальянское исследование

- АТРА-синдром диагностирован у **2,6%** (5 и более симптомов)

# Вероятность развития АТРА-синдрома

## Выше у больных

- с уровнем креатинина 1,4 мг/дц и более
- с исходным числом лейкоцитов более  $5 \cdot 10^9/\text{л}$

## Профилактика (?):

- всем в течение 15 дней преднизолон по 0,5 мг/кг (частота АС =11,3%)
- при  $L > 5 \cdot 10^9/\text{л}$  – дексаметазон 10 мг в/в 7 дней (частота АС 16,6%)

# АТРА-синдром

## Критерии диагностики:

- 1) фебрильная лихорадка без признаков инфекции (80%);
- 2) прибавка в весе (отечный синдром + 5 кг) (74%);
- 3) легочный дистресс-синдром с дыхательной недостаточностью и, возможно, с кровохарканьем;
- 4) инфильтраты в легочной ткани при R-обследовании (83%);
- 5) плевральный или перикардальный выпот (63%);
- 6) гипотензия;
- 7) острая почечная недостаточность (49%)

# АТРА-синдром

## Критерии диагностики:

1) фебрильная лихорадка без признаков инфекции (80%).

2) **Диагноз устанавливают**  
3) **при обнаружении**  
4) **3-х и более симптомов**

5) плевральный или перикардальный выпот (63%);

6) гипотензия;

7) острая почечная недостаточность (49%)

# АТРА-синдром

## Выделяют АТРА-синдром:

- Средней тяжести = 2/3 симптома   
(90 больных = 50%)
- Тяжелый = 4 и более   
(93 больных = 50%)

- 
- Ранний (до 7 дней, ~ у 54% больных)
  - Поздний (8-14 дни =5%, 15-30=36%, 31-46 дни=5%)

**отличаются по проценту летальности:  
36% и 9%**

# Принципы лечения

- При малейших признаках, даже **при малейшем подозрении** на развитие РС больному назначают **дексаметазон  $10 \text{ мг/м}^2$**  2 раза в день
- Обычно признаки ретиноидного синдрома очень быстро купируются, поэтому **длительная терапия дексаметазоном не показана** – три дня - полные дозы, затем - отмена к 7 дню от начала лечения  
(5-23 дня из de Botton S. et al JCO 2004 v 22 N 8 pp 1404-12)
- ATRA не отменяют при быстром купировании синдрома, но она может быть отменена при развитии тяжелого ATRA-синдрома (у 56% б-ных)

# Когда выполнять контрольную пункцию костного мозга

- У больных ОПЛ после курса химиотерапии наблюдается **две волны «выхода»** из агранулоцитоза.
- Первую контрольную пункцию костного мозга следует выполнять не ранее завершения второй «волны» выхода в среднем **на 30-35 день после** завершения курса химиотерапии
  - Более ранний анализ пунктата костного мозга может привести к ложному подсчету процента бластных клеток – оставшихся и продолжающих дифференцироваться опухолевых клеток, которые через 7-10 дней полностью исчезнут из костного мозга.

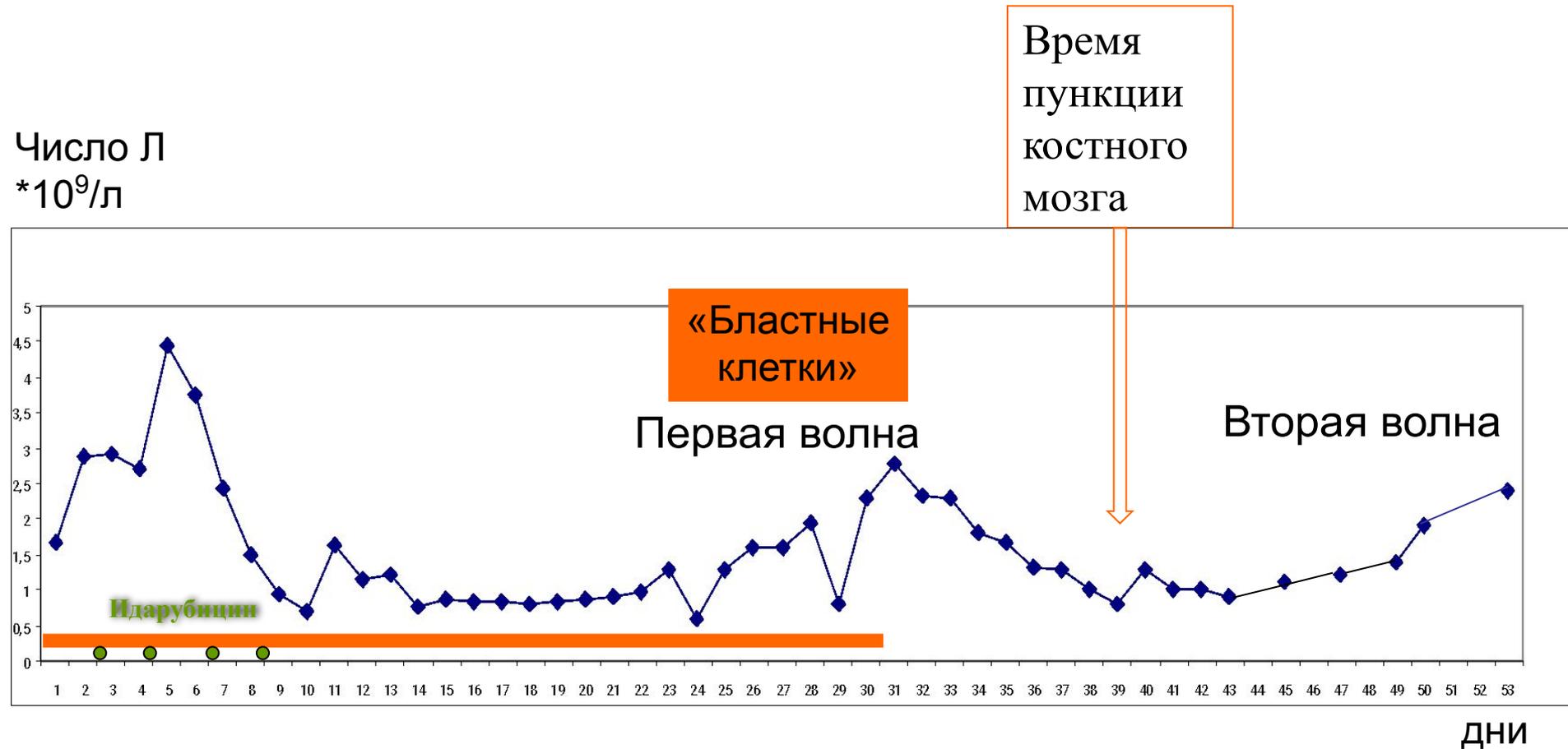
# Восстановление лейкоцитов после 7+3+ATRA

Число Л  
\*10<sup>9</sup>/л



Дни  
терапии

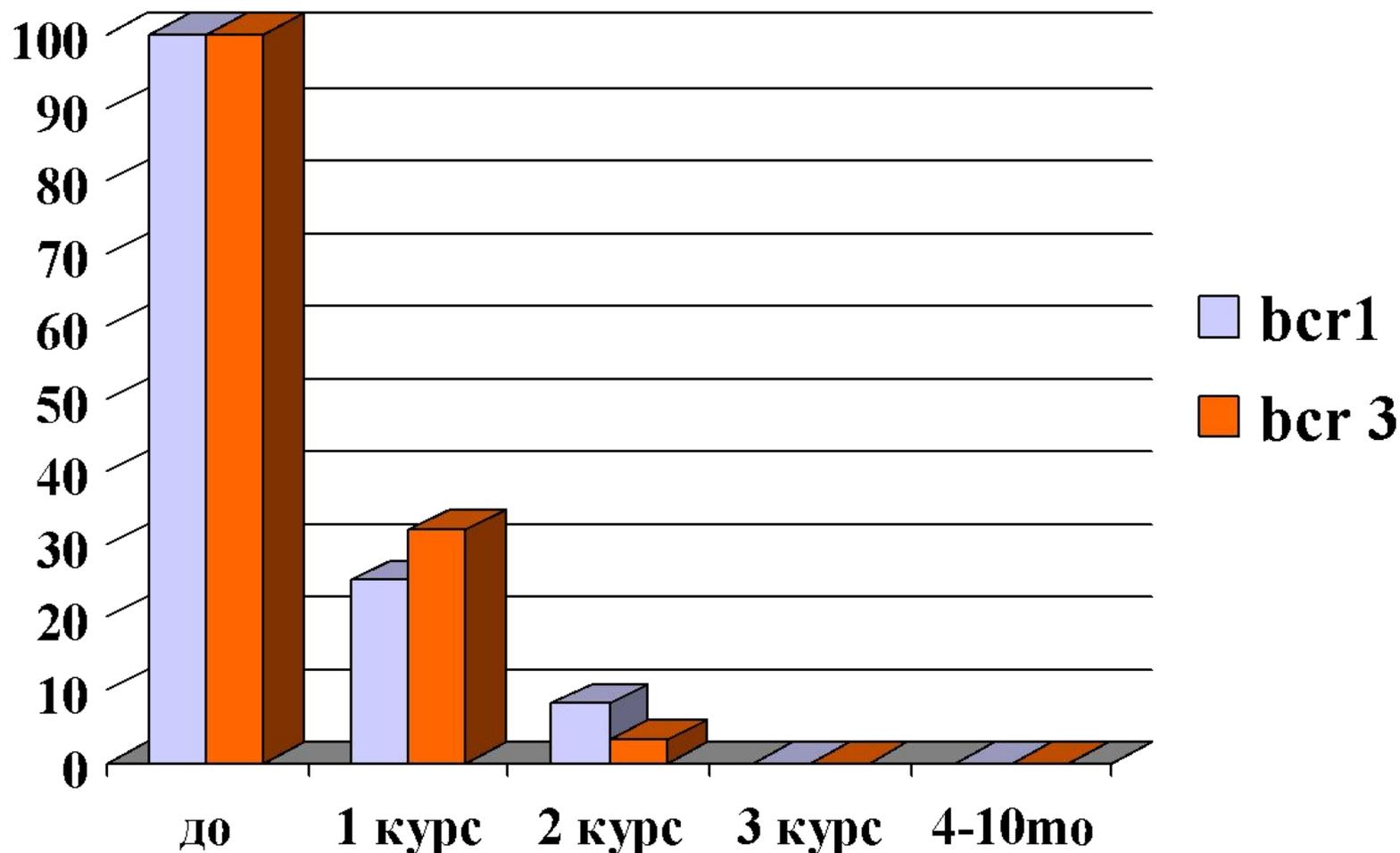
# Восстановление лейкоцитов после AIDA



- Все исследователи сходятся во мнении, что на фоне терапии АТРА **не должно быть резистентных форм** ОПЛ с транслокацией (15;17)

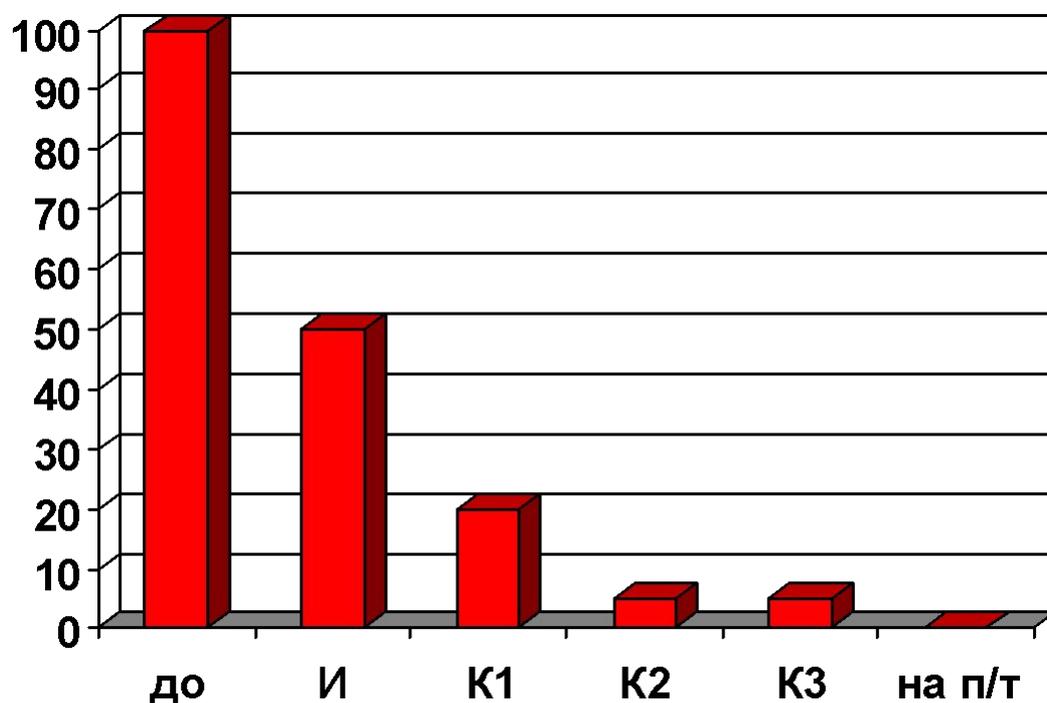
- ОПЛ необходимо лечить интенсивно как в период индукции/консолидации, так и продолжать терапию и в постремиссионном периоде в течение минимум двух лет с обязательным мониторингом МРБ

# При ОПЛ – быстрый клиренс опухоли



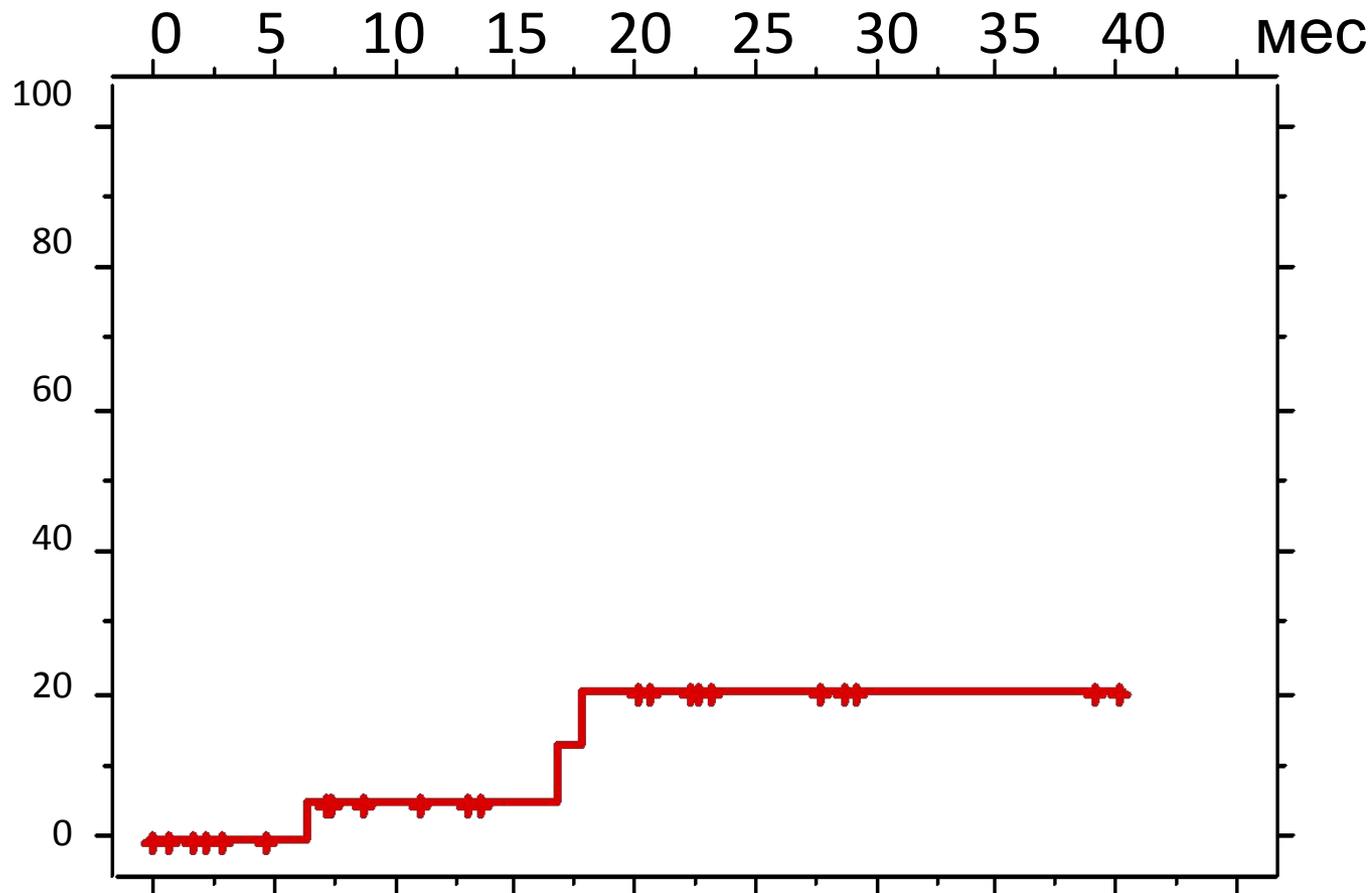
Частота молекулярных рецидивов:  
доказанных = 6%, вероятных = 27%

# Динамика исчезновения маркера PML/RARa на программе AIDA в ГНЦ МЗ



Паровичникова et al. Тер архив 2013

# Вероятность развития рецидива (AIDA)



# Триоксид мышьяка

- Препарат традиционной китайской медицины впервые применен для лечения ОПЛ в 1970-х гг
- Изначально используемая доза 10 мг (0,15 мг/кг для 70 кг) – доза в традиционном препарате (Ai-Lin)
- Первая публикация результатов в 1992 г (Sun et al) – 16 из 32 ОПЛ, ремиссии более 5 лет
- Публикация опыта лечения рецидивов ОПЛ в 1997 г. 92% ремиссий (Soignet et al)

# Механизм действия As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ATO)

Индукция апоптоза	Индукция дифференцировки
Подавление bcl2	Деградация PML-RAR $\alpha$
Повышение экспрессии каспаз	Метилирование гистонов
Активация jun-киназ	
Деградация онкогенного домена PML (POD)	
Разрывы цитоскелета	
Ингибция NF $\kappa$ B	

# Механизм действия $As_2O_3$ (ATO)

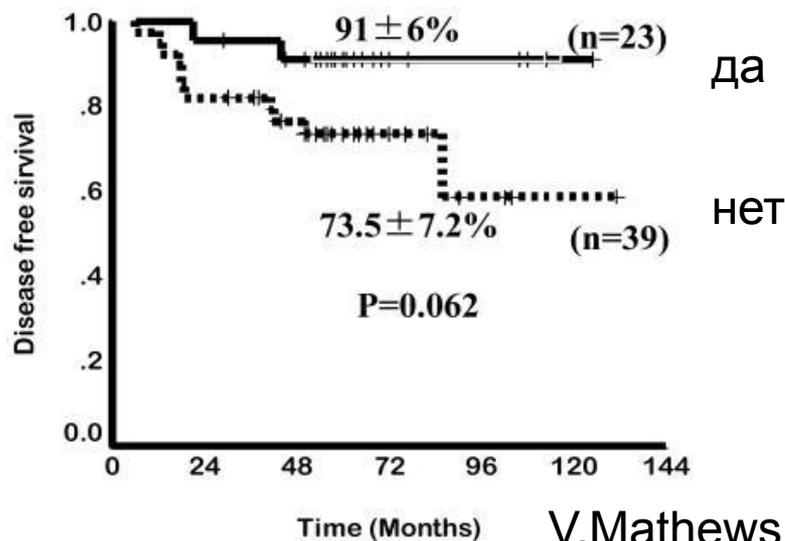
Нарушение процессов окисления-восстановления	Ингибиция ангиогенеза
Образование активных форм кислорода	Подавление VEGF
Связывание глутатиона	

# Механизм действия $As_2O_3$ (ATO)

- Дифференцировка неполная - до стадии миелоцитов (преобладание апоптоза)
- Возможность элиминации лейкемия-инициализирующих клеток (в отличии от ATRA), что может объяснить длительные ремиссии при лечении одним препаратом

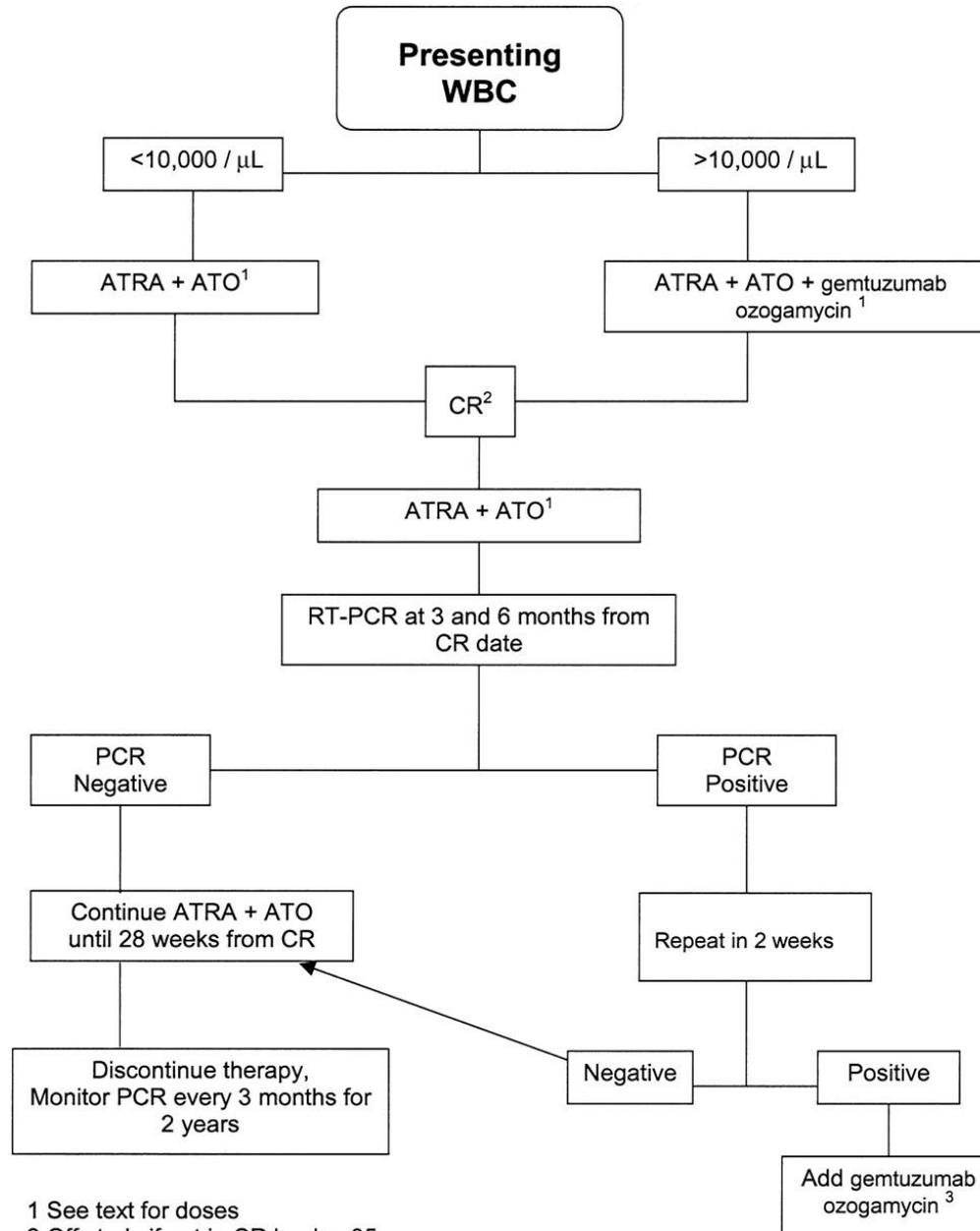
# Токсичность, осложнения

- Дифференцировочный синдром
- Удлинение QT-интервала
- Периферическая нейропатия
- Гипергликемия
- Гепатотоксичность



# Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia

Once in CR, patients received ATO intravenously at 0.15 mg/kg daily on Monday through Friday of weeks 1 to 4, 9 to 12, 17 to 20, and 25 to 28. They took 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA daily during weeks 1 to 2, 5 to 6, 9 to 10, 13 to 14, 17 to 18, 21 to 22, and 25 to 26. Therapy concluded 28 weeks after CR date.



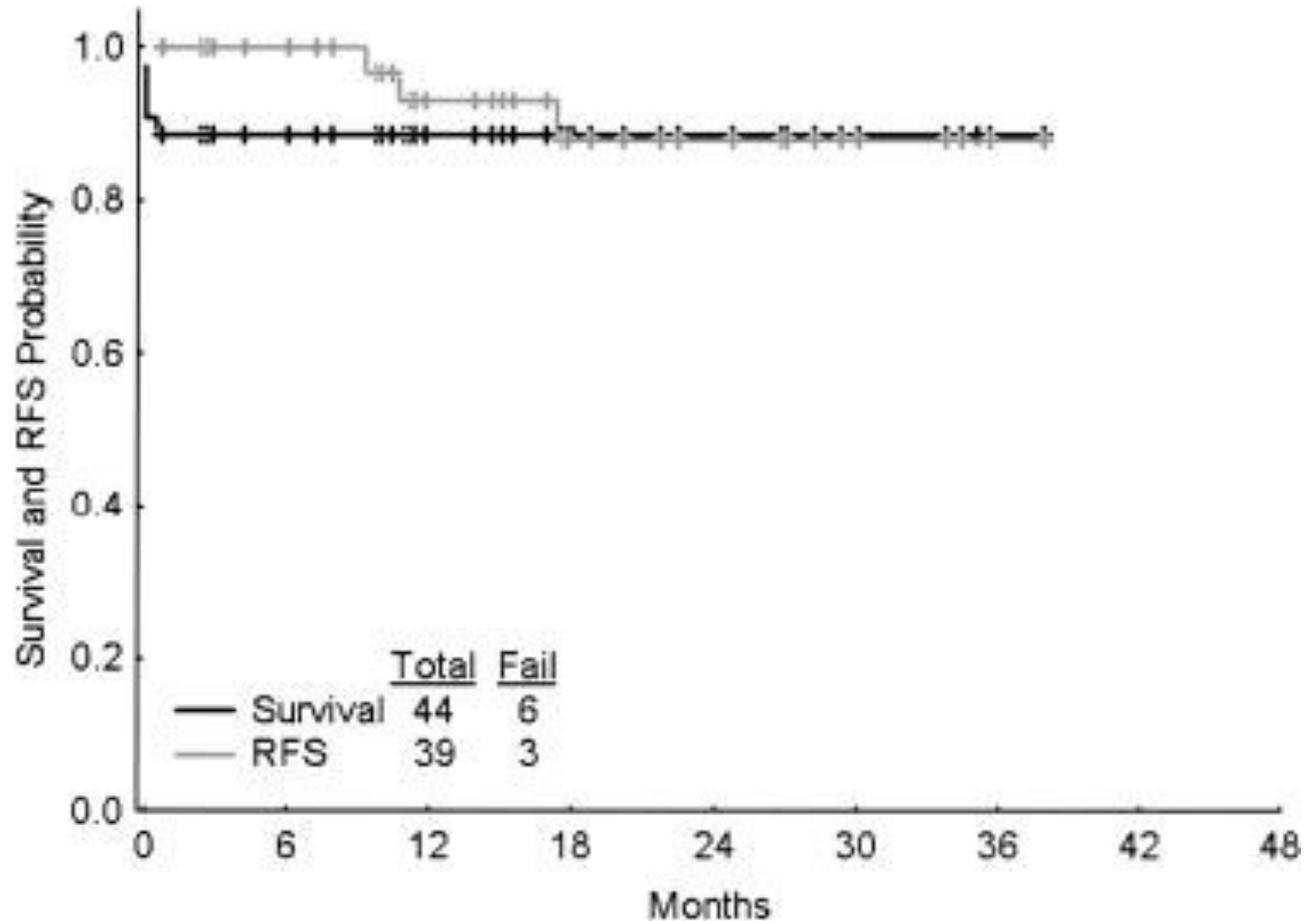
1 See text for doses

2 Off study if not in CR by day 85

3 + ATRA + ATO if pt off treatment when relapse detected

Elihu Estey et al.  
*Blood* 2006;107:3469-3473

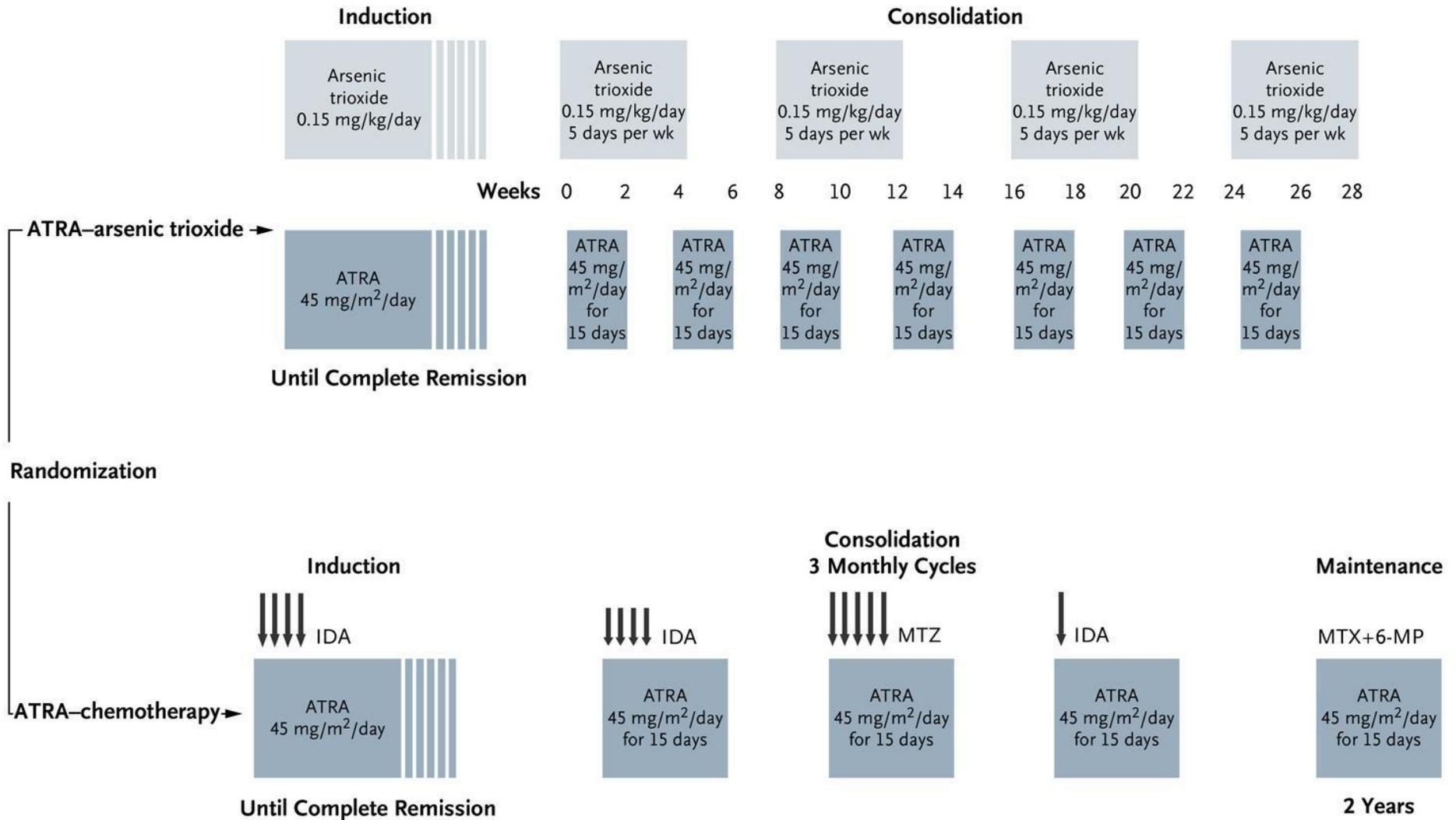
**Survival and relapse-free survival (RFS). “Fail” denotes deaths for the survival graph (6 deaths) and relapse (3 relapses) or deaths in CR (none) for the relapse-free survival graph.**



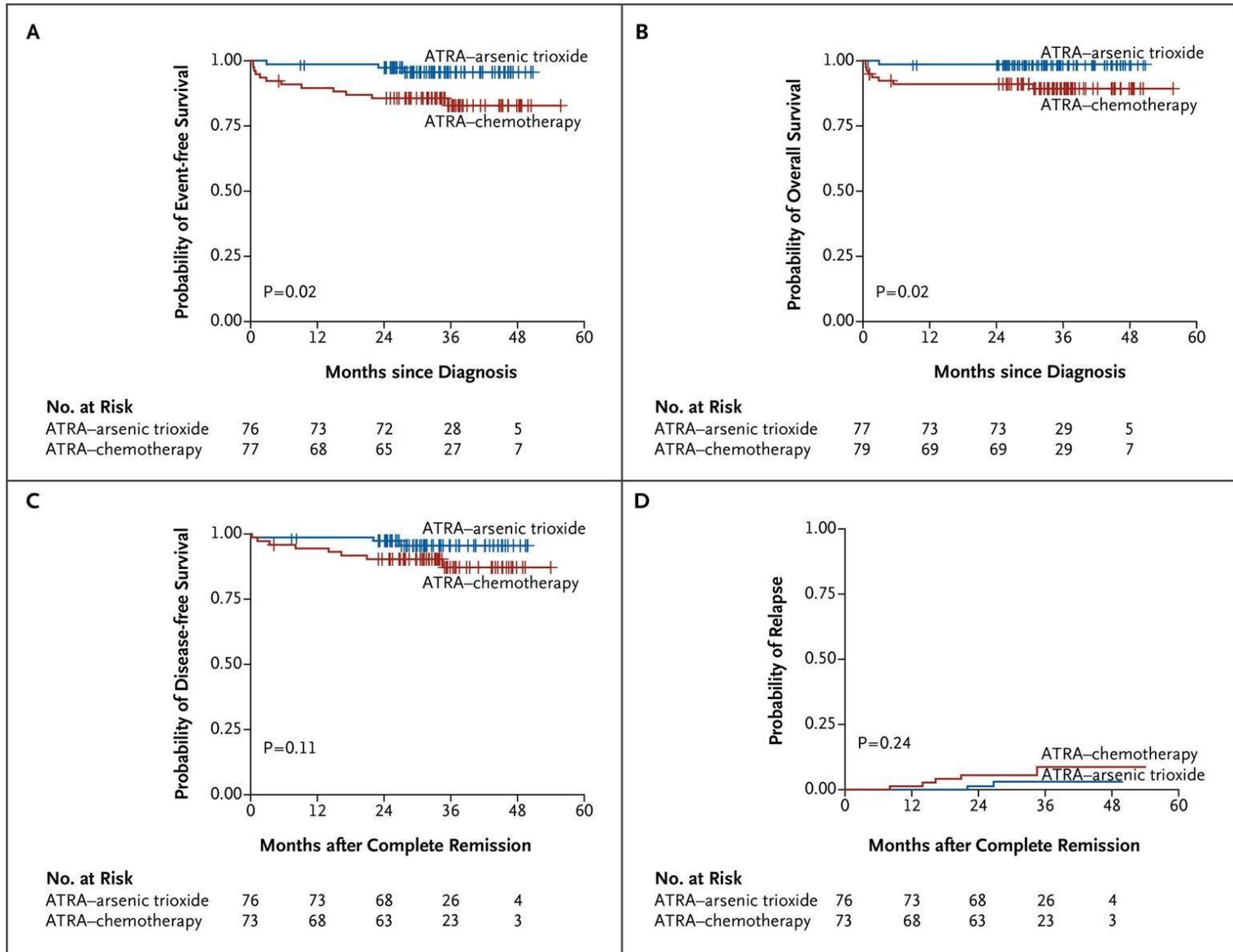
Elihu Estey et al. Blood 2006;107:3469-3473

# Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia

*low-to-intermediate risk (white-cell count at diagnosis,  $\leq 10 \times 10^9 /l$ )*



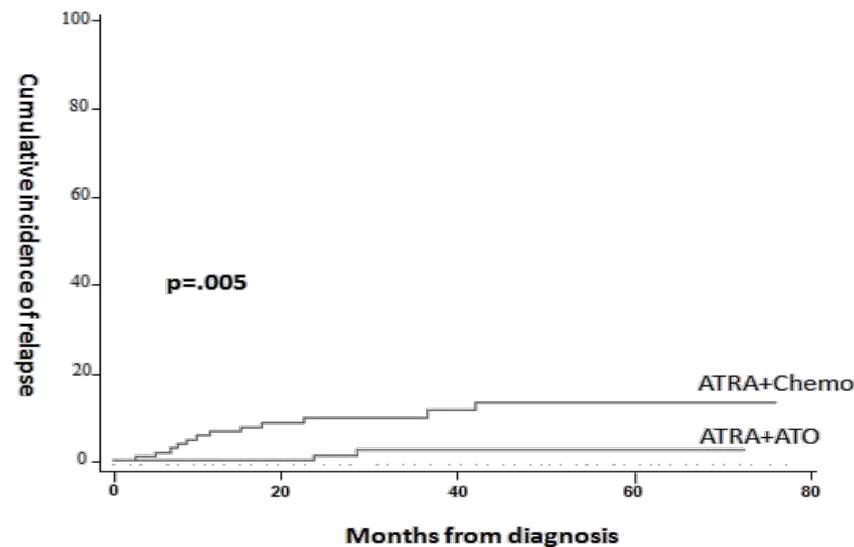
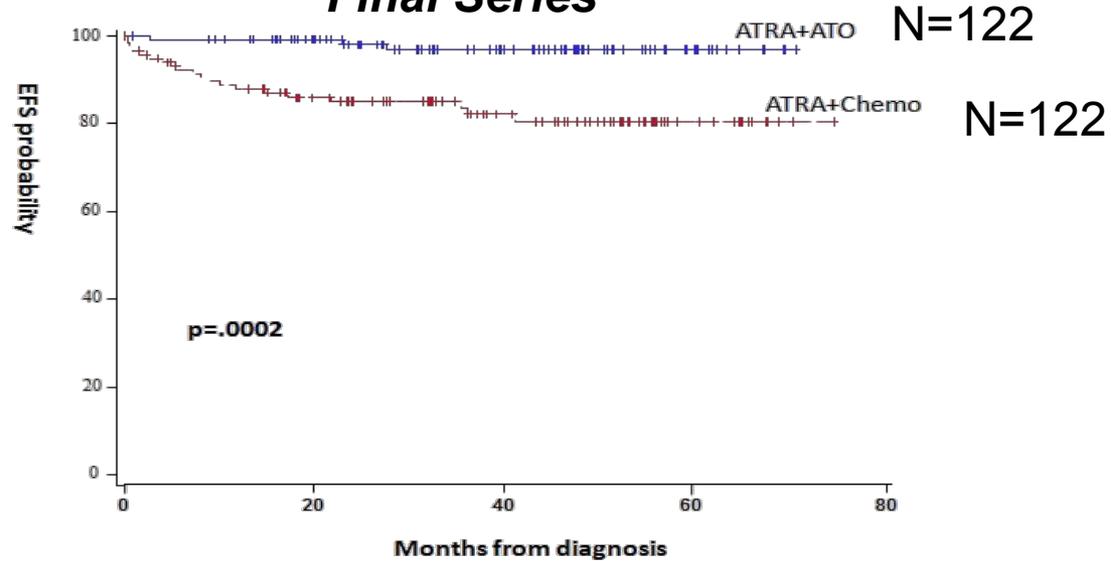
# Outcome Estimates



# Clinical studies of arsenic trioxide in first-line therapy for APL (Emadi, Gore 2011)

Study	N	Regimen	CR	EFS	DFS (or RFS)	OS
<b>As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in induction</b>						
Mathews et al.	72	<b>I:</b> As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (daily until CR or 60 days) <b>C:</b> As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (daily for 4 wks) <b>M:</b> As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 10 d per mo for 6 mos	86%	75%, 3-yr	87%, 3-yr	86%, 3-yr
Ghavamzadeh et al.	193	<b>I:</b> As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (daily until CR or 60 days) <b>C and M:</b> 1 or 4 courses As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (daily for 4 wks)	83%	NR	69%, 3-yr	79%, 3-yr
Shen et al.	61	<b>I:</b> (A) ATRA or (B) As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> or (C) ATRA + As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> until CR <b>C:</b> (all patients) 3 courses CT <b>M:</b> (A) ATRA or (B) As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> or (C) ATRA then As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> followed by low-dose CT (MCP or MTX) for 5 cycles	A: 95% B: 90% C: 95%	NR	A: 68%, 2-yr B: 89%, 2-yr C: 100%, 2-yr	NR
Hu et al.	85	<b>I:</b> ATRA + As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (daily until CR) <b>C:</b> 3 courses CT <b>M:</b> ATRA then As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> followed by low-dose CT (MCP or MTX) for 5 cycles	94%	89%, 5-yr	95%, 5-yr (RFS)	92%, 5-yr
Ravandi et al.	82	<b>I:</b> ATRA + As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (+ GO in high-risk patients) until BM remission or 85 days <b>C and M:</b> 7 cycles ATRA + 4 cycles As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	91% (CR/CRi)	83%, 5-yr	NR	84%, 5-yr
<b>As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in consolidation</b>						
Powell et al. (C9710)	481	<b>I:</b> ATRA + CT (DNR + ara-C) <b>C:</b> (randomized) (A) 2 courses As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , then 2 courses ATRA + CT (DNR) or (B) 2 courses ATRA + CT (DNR) <b>M:</b> (randomized) ATRA ± low-dose CT (MCP + MTX)	A: 89% B: 89%	A: 81%, 3-yr B: 66%, 3-yr P = .0007	NR	A: 86%, 3-yr B: 79%, 3-yr P = .063
		<b>I:</b> ATRA + CT (DNR) for 60 days				

# Improved Outcome with ATRA-Arsenic Trioxide Compared to ATRA-Chemotherapy in Non-High Risk Acute Promyelocytic Leukemia – Updated Results of the Italian-German APL0406 Trial on the Extended Final Series



Platzbecker,  
Lo-Coco et al

[December 6, 2014;](#)  
[Blood: 124 \(21\)](#)

**Long-Term  
Follow-up of  
Survival,  
Complications,  
Arsenic Retention  
and Quality of Life  
in Patients with  
Newly Diagnosed  
Acute  
Promyelocytic  
Leukemia Treated  
with All-Trans  
Retinoic  
Acid/Arsenic  
Trioxide  
Combination  
Therapy**

Hongming Zhu et al.  
Blood 2014;124:282

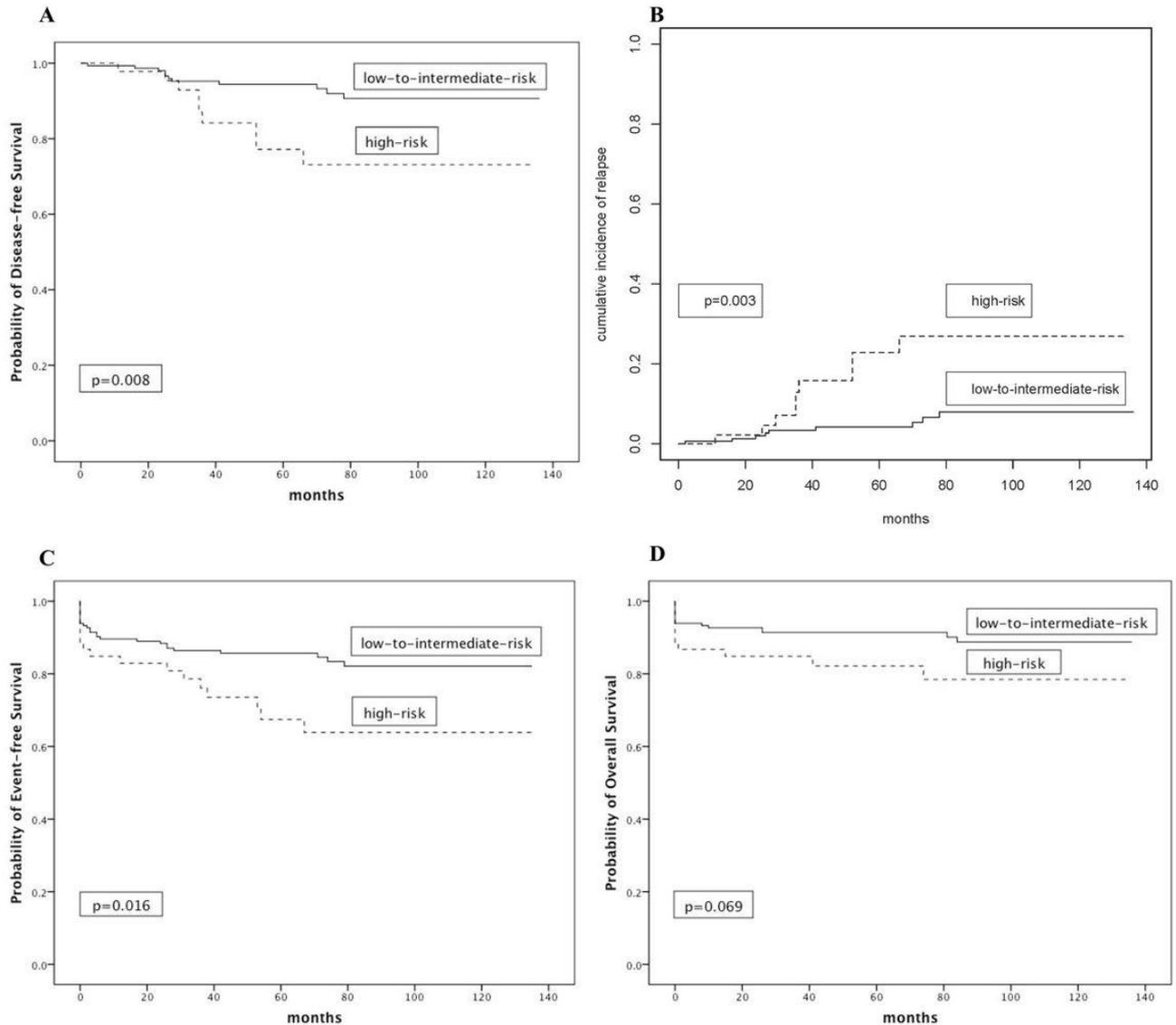


Fig. 2 Risk-adapted Survival Analysis. The 10-year DFS (A) and CIR (B) for 199 CR patients, EFS (C) and OS (D) for all 217 patients.

# Estimated 10-year Survival by Different Risk Stratification

Hongming Zhu et al. Blood 2014;124:282

	<b>EFS</b>	<b>OS</b>	<b>DFS</b>	<b>CIR</b>
<b>Total</b>	78.0%	86.3%	87.0%	12.0%
<b>Sanz's risk stratification</b>				
Low-risk	82.4%	89.7%	89.6%	8.2%
Intermediate-risk	81.8%	88.2%	91.0%	8.0%
High-risk	63.9%	78.4%	73.1%	26.9%
<i>P</i> value	0.048*	0.165	0.029*	0.009**
<b>WBC-based stratification</b>				
Low-to-intermediate-risk	82.1%	88.8%	90.6%	8.0%
High-risk	63.9%	78.4%	73.1%	26.9%
<i>P</i> value	0.016*	0.069	0.008**	0.003**

# Резистентность к триоксиду мышьяка

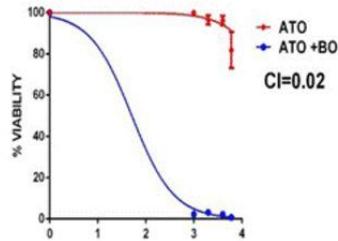
- Точечная мутация в домене В2 гена РМЛ
- Сочетание триоксида мышьяка с бортезомибом восстанавливает цитотоксичность
- Бортезомиб активирует сигнальный путь аутофагии в клетках ОПЛ, рефрактерных к триоксиду мышьяка
- Триоксид мышьяка в сочетании с бортезомибом – быстрое становление 2-й молекулярной ремиссии у всех 11 больных (СІ. Trials.gov [NCT01950611](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01950611))

[December 6, 2014; Blood: 124 \(21\)](#)

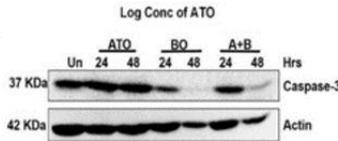
Saravanan Ganesan et al.

**Figure 1: Synergistic effect of ATO and Bo in acute promyelocytic leukemia**

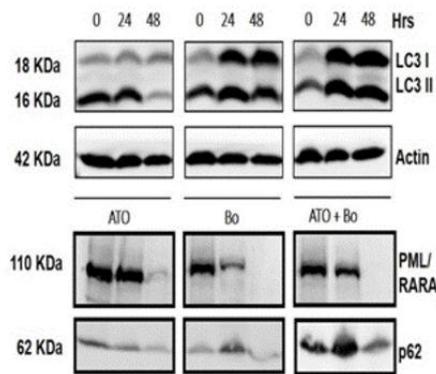
**1A. Synergistic effect of Bo(80ng/ml) and ATO in inducing apoptosis on ATO resistant cell lines (n=4)**



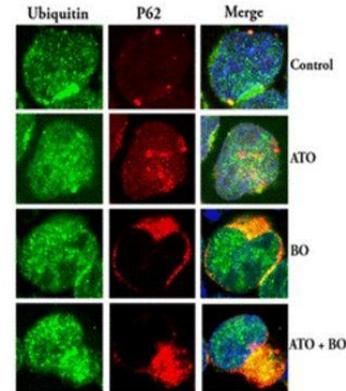
**1B.**



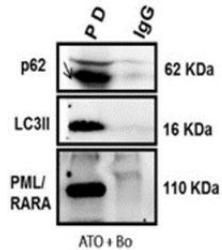
**1C. ATO and Bo induces autophagy which degrades PML-RARA.**



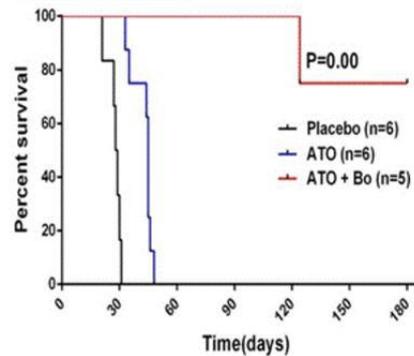
**1D. Accumulation of Ubiquitinated proteins and p62 upon treatment with ATO(1uM) and Bo (10ng/ml) and they interact with each other**



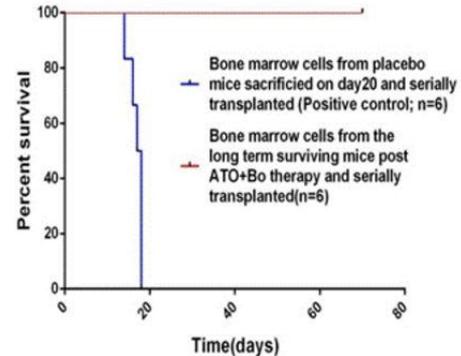
**1E. P62 interacts with LC3 and PML-RARA upon autophagy induction by a combination of ATO (1uM) and Bo(10ng/ml) by Co-immunoprecipitation assay**



**1F. ATO and Bo combination prolonged the survival of APL mice (Placebo - 26 days, ATO- 49 days, ATO + Bo >250 days)**



**1G. Secondary transplantation of BM cells (10<sup>6</sup> cells) from long term surviving mice failed to induce leukemia in transplanted mice (n=6)**



Saravanan Ganesan et al. Blood 2014;124:3741

# ТКМ во 2-3 ремиссии

Reference	Study		Treatment description	Pts (n)	Median age	Risk (%)	Response (%)	Survival (%)			Survival (%)	Safety and other efficacy
	Type	Arm or arms						Event-free	Disease-free	Overall		
Yanada <i>et al.</i> , 2013	Phase ii	auto-hsct	HDAC auto-hsct	35	46 (range: 20–64)	—	81 after induction	5-Year: 65	—	5-Year: 77	3 Pts	TRM0%
Fujita <i>et al.</i> , 2013	Retro-spective	Auto-hsct	Auto-hsct after cr2	6	44 (range: 27–60)	—	—	5-Year: 41.7	—	5-Year: 83.3	5-Year: 58.3	TRM 0%
		Allo-hsct	Allo-hsct after cr2	21	36 (range: 22–59)	—	—	5-Year: 71.1	—	5-Year: 76.2	5-year: 9.8	TRM19%
		Non-hsct		30	53 (range: 16–72)	—	—	5-Year: 45.4	—	5-Year: 75.3	5-Year: 51.0	
Pemmaraju <i>et al.</i> , 2013	Retro-spective	Auto-hsct		10	36 (range: 13–50)	—	cr: 100	7-Year: 68.6	—	7-Year: 85.7	—	
		Allo-hsct		17	31 (range: 16–58)	—	cr: 71	7-Year: 40.6	—	7-Year: 49.4	—	
		Chemotherapy		16	44 (range: 24–79)	—	—	—	—	7-Year: 40	—	
Ramadan <i>et al.</i> , 2012	—	Allo-hsct		31	39	—	—	—	—	4-Year cr2 vs. cr3+: 62 vs. 31	cr2 vs. cr3+: 32 vs. 44	
Thirugnanam <i>et al.</i> , 2009	—	auto-hsct		14	34	—	—	5 y. 83	—	5-Y. 100	—	
Chakrabarty <i>et al.</i> , 2014	—	Auto-hsct		62	—	—	—	5-year: 63	—	5-year: 75	—	
		Allo-hsct		232	—	—	—	50	—	54	—	

# Oral Tetra-Arsenic Tetra-Sulfide Formula Versus Intravenous Arsenic Trioxide As First-Line Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial

- Realgar-*Indigo naturalis* formula (RIF), which contains realgar ( $\text{As}_4\text{S}_4$ ) (tetra-arsenic tetra-sulfide) , *Indigo naturalis*, *Radix salviae miltiorrhizae*, and *Radix pseudostellariae*
- de novo APL with t(15;17) or PML/RAR rearrangement, a WBC less than  $50 \times 10^9/\text{L}$

# CONSORT diagram.

## Induction

oral RIF (60 mg/kg; n = 121) or ATO (0.16 mg/kg; n = 121)

ATRA (25 mg/m<sup>2</sup>)

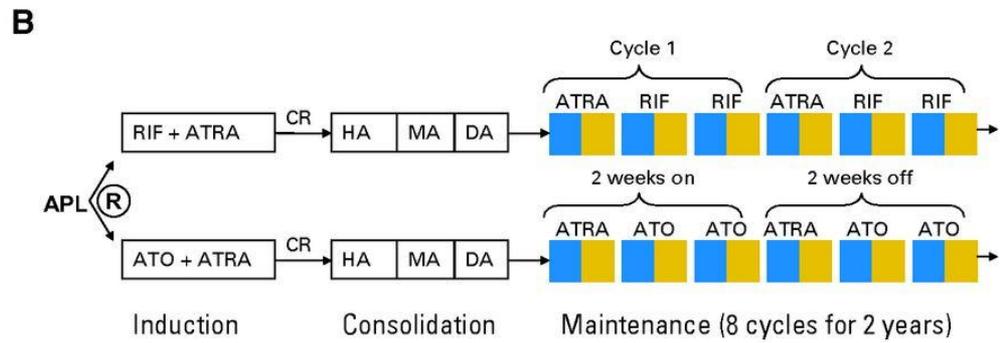
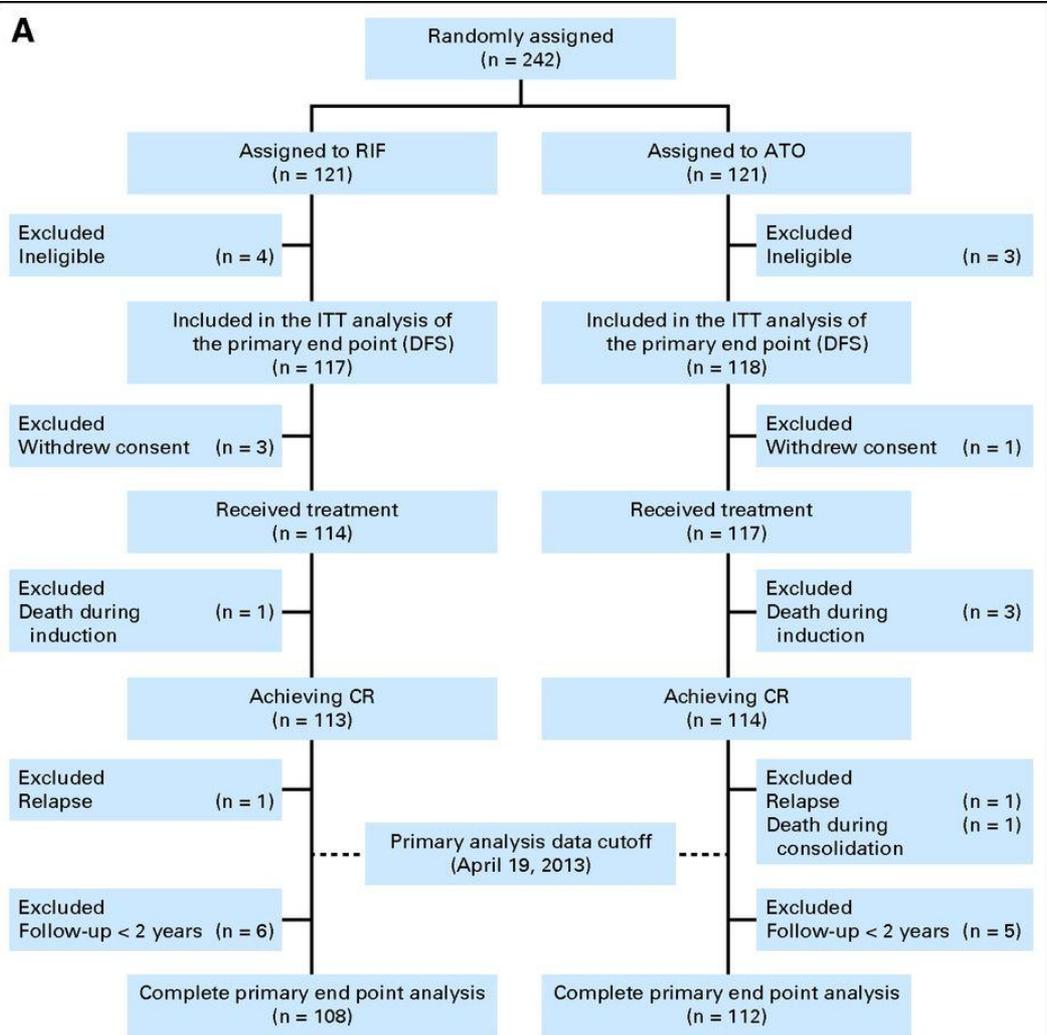
## Consolidation

homoharringtonine 2 mg/m<sup>2</sup> for 7 days, cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup> for 5 days; daunorubicin 40 mg/m<sup>2</sup> for 3 days, cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup> for 5 days; and mitoxantrone 6 mg/m<sup>2</sup> for 3 days, cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup> for 5 days.

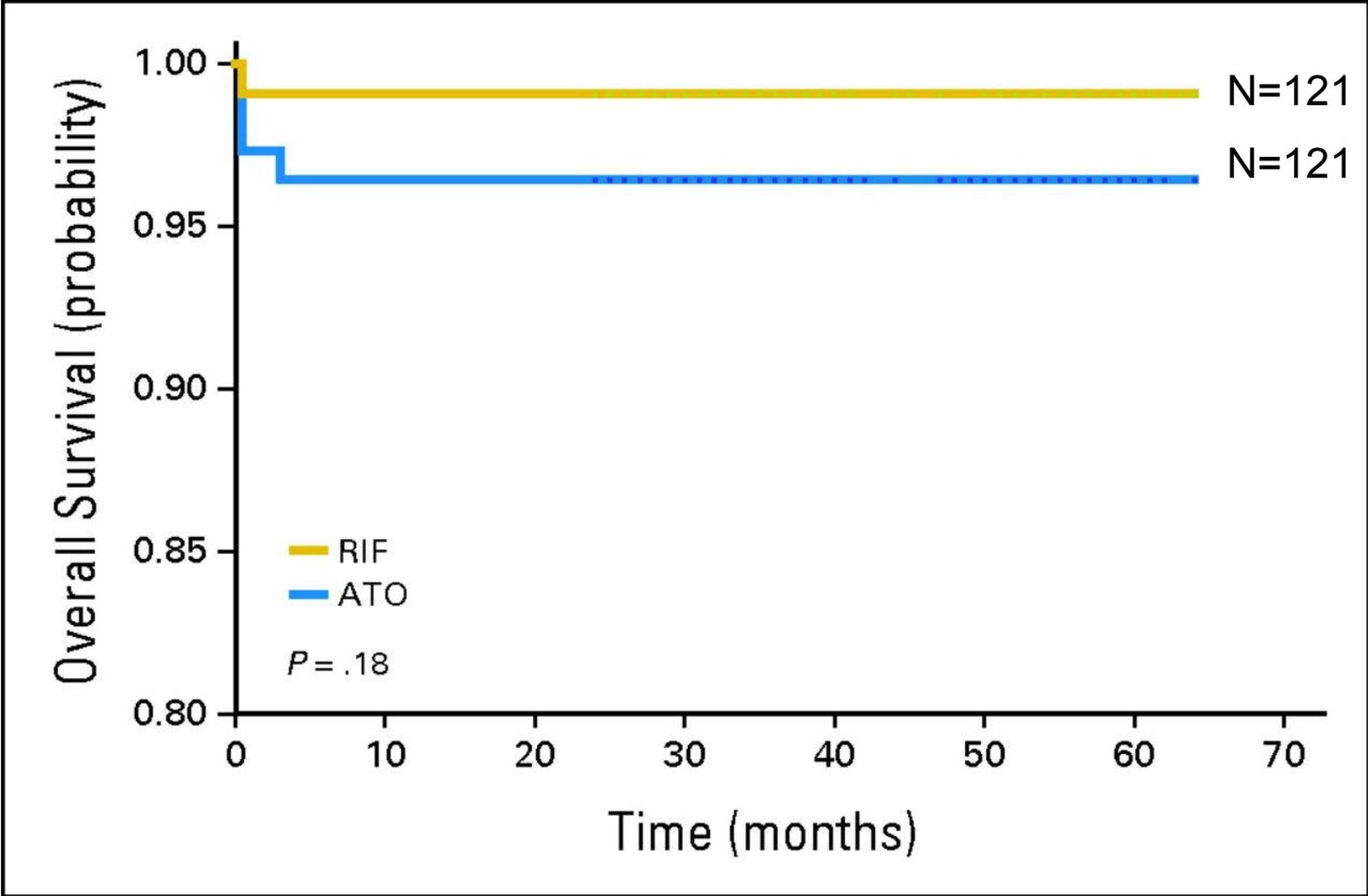
## Maintenance

ATRA (25 mg/m<sup>2</sup> for 15 days for the 1 month) with oral RIF (60 mg/kg for 15 days for the 2 and 3 months) or ATO (0.16 mg/kg for 15 days for the 2 and 3 months)

Hong-Hu Zhu et al.  
JCO 2013;31:4215-4221

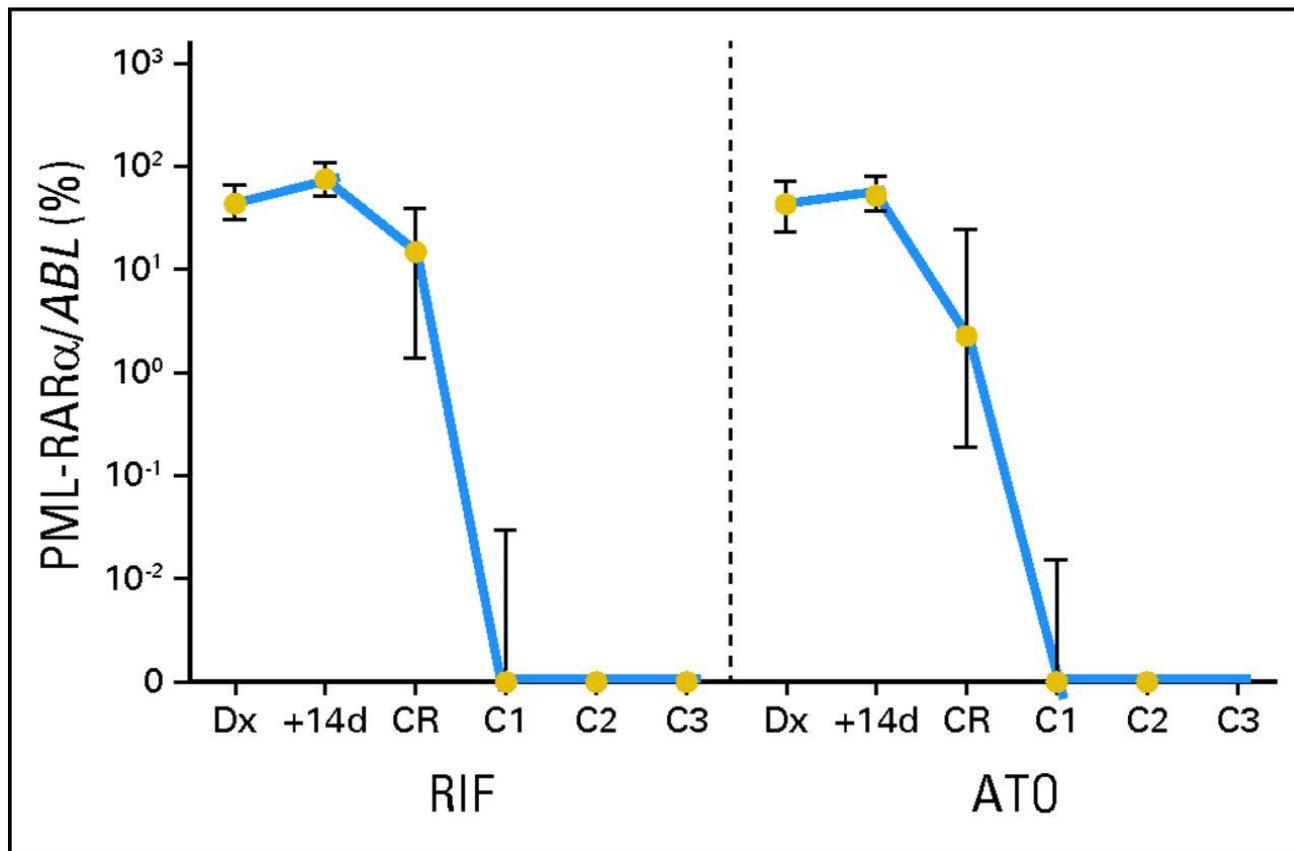


Overall survival of the Realgar-Indigo naturalis formula (RIF) and arsenic trioxide (ATO) groups.



Hong-Hu Zhu et al. JCO 2013;31:4215-4221

# The molecular kinetics of the Realgar-Indigo naturalis formula (RIF) and arsenic trioxide (ATO) groups



Hong-Hu Zhu et al. JCO 2013;31:4215-4221