

<https://doi.org/10.56598/2957-6377-2024-2-12-17-21>

УДК 616-006; 616.15

МРНТИ 76.29.49; 76.29.33

Описание клинического случая

Клинический случай: Опыт лечения, впервые выявленного острого промиелоцитарного лейкоза во время беременности

Адушева А.А.¹, Кемайкин В.М.²

¹ Врач-гематолог Центра онкогематологии, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

E-mail: aishaalbert34@gmail.com

² Руководитель Центра онкогематологии, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.

E-mail: hema.dep2016@gmail.com

Резюме

Острый промиелоцитарный лейкоз представляет собой форму лейкемии, характеризующуюся аккумуляцией промиелоцитов в костном мозге и периферической крови. Эта форма лейкоза ставит перед медицинским сообществом серьезные вызовы, особенно когда затрагиваются беременные женщины. Беременность у женщин с лейкозом является редким явлением. Лечение лейкоза, особенно химиотерапия, может повлиять плод: возможны осложнения, такие как преждевременное рождение или врожденные аномалии. Роды имеют определенные риски, и необходимо заранее разработать план для обеспечения безопасности как для матери, так и для ребенка.

В данном клиническом обзоре представлена история болезни 33-летней беременной женщины с впервые выявленным острым лейкозом на сроке 34 недель, которой успешно был проведен курс химиотерапии с достижением костномозговой и молекулярной ремиссии и рождение здоровой доношенной девочки без врожденных аномалий.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, беременность, t(15;17), PML/RARA.

Corresponding author: Aisha Adusheva, Hematologist, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

Postal code: Z05M9K4

Address: Kazakhstan, Astana, Kerey, Zhanibek khandar str. 3,

Phone: +77024096718

E-mail: aishaalbert34@gmail.com

Oncology.kz 2024; 2 (12): 17-21

Received: 07-04-2024

Accepted: 28-04-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) - это редкая и сложная форма острого миелоидного лейкоза, которая характеризуется наличием хромосомной транслокации t (15;17) и фузионного гена PML-RARA. Молекулярно-генетические исследования, такие как FISH и ПЦР, предоставляющие информацию о структуре хромосом и генетических аномалиях, становятся ключевым инструментом в постановке точного диагноза.

Развитие острого лейкоза в период беременности - событие довольно редкое, встречающееся менее чем в 1 случае на 75 000-100 000 беременных [1]. Диагноз ОПЛ является urgentным состоянием, при котором курс химиотерапии (ХТ) необходимо начинать с момента установки диагноза. ОПЛ прежде всего характеризуется тяжелым геморрагическим синдромом, который связан не только с тромбоцитопенией, но и с глубокими коагуляционными нарушениями, обусловленными освобождением про- и антикоагулянтов опухолевыми клетками [2].

Индивидуальный подход к каждому случаю включает в себя выбор безопасных химиотерапевтических препаратов и тщательное мониторинг состояния плода. ОПЛ требует проведения ХТ с использованием полностью трансретиноевой кислоты (ATRA), триоксида мышьяка (ATO) и/или химиотерапии (антрациклины), которые индуцируют дифференцировку и апоптоз опухолевых клеток.

В Казахстане стандартным протоколом лечения ОПЛ является протокол AIDA. Идарубицин, входящий в программу AIDA, проникает через плацентарный барьер и теоретически может оказать отрицательное влияние на плод. Тем не менее в Государственном научном центре г. Москва использовали протокол AIDA, все рожденные дети не имели аномалий и отклонений в развитии [3]. В проспективном

исследовании на примере 58 новорожденных, матерям которых проводили ХТ в I триместре беременности, отмечено отсутствие у них каких-либо врожденных аномалий. Физическое и неврологическое развитие детей, прослеженное на протяжении многих лет, было нормальным, включая интеллектуальные способности и поведение [4].

В исследовании французских авторов ни у одного из новорожденных, матерям которых проводили химиотерапию во II и III триместрах, не были обнаружены врожденные аномалии [5]. ОПЛ может быть успешно лечен при своевременной установке диагноза и адекватной химиотерапии, но имеет высокий риск рецидива и смертности. Однозначных жестких рекомендаций по выбору программы ХТ нет.

Лечение ОПЛ в беременности представляет вызов в балансировке между эффективностью терапии для беременной женщины и минимизацией рисков для развивающегося плода. Решения, принятые в этом контексте, должны базироваться на современных данных о безопасности применения химиотерапии и ее воздействии на плод.

Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований, выполненных в Европе и Соединенных штатах Америки, показали, что на фоне постоянного приема ATRA эффективность программы 7+3DNR (доза даунорубина 60 мг/м²), испанской программы AIDA, английской программы DAT/ADE, немецкой программы TAD/HAM одинакова [6-9]. Открытое обсуждение с родителями ожидаемых рисков и перспектив является фундаментом для принятия обоснованных решений.

Цель сообщения: продемонстрировать опыт лечения, впервые выявленного острого промиелоцитарного лейкоза во время беременности в условиях Национального научного онкологического центра (ННОЦ, Астана).

Презентация клинического случая

Пациентка С. 33-х лет была доставлена в ННОЦ на 34-й неделе беременности. Из анамнеза в третьем триместре беременности на сроке 32-х недель в крови была обнаружена анемия легкой степени, умеренная тромбоцитопения, лейкопения. За пациенткой было начато активное наблюдение врачами общей практики и акушер-гинекологами. На сроке 34 недели цитопения прогрессировала, проявляясь агранулоцитозом, глубокой тромбоцитопенией, анемией средней степени, в связи с чем была экстренно госпитализирована в ННОЦ. При поступлении жалобы предъявляла на головные боли, объективно отмечался геморрагический синдром в виде петехий в области левого плеча, гематом, кровотечений не было, лимфаденопатии нет, живот увеличен за счет беременности согласно сроку гестации, шевеление плода ощущалось, сердцебиение выслушивалось. В анамнезе у пациентки имелась артериальная гипертензия, по поводу которой принимала ежедневно препарат Допегит в дозе 250 мг/сут.

В анализах крови агранулоцитоз: лейкоциты в крови - 0,9*10⁹/л (при норме от 4 до 9), анемия легкой степени гемоглобин 105 г/л (при норме 120-130 г/л), тромбоцитопения 43*10⁹/л (при норме 180-360*10⁹/л). Коагулопатии не выявлено: АЧТВ - 31,4 сек; ПВ - 10,6 сек; МНО - 0,92; ПТИ - 116,9%; фибриноген - 3,32

г/л, Д-димер - 0,27 мг/л, АТ-III - 108%. Проба Кумбса положительная, выявлены антиэритроцитарные антитела, титр - 1:1, 3+++ . При проведении пункции костного мозга в миелограмме бластная инфильтрация 66,8%. Бласты среднего размера, ядра скрученные, дольчатые, складчатые, в них видны нечеткие нуклеолы, цитоплазма с обильной азурофильную зернистостью, палочки Ауэра. Гранулоцитарный росток редуцирован. Эритроидный росток сохранен. Мегакариоцитарный росток в препаратах не представлен. Цитохимическая реакция на МПО в 100%. При проведении проточной цитометрии выявлен иммунофенотип опухолевых клеток CD117+/ CD33+/ MPO+/ CD13+/ CD34-/ Hla-DR-/ CD11c-/ CD11b-/ CD56-/ CD64-/ CD14-/ CD15-/ CDcyt79a-/CDcyt3-/ CD7-/CD19-/ CD10-. При проведении полимеразной цепной реакции на мутационный ген PML/RARA t (15;17) выявлена поломка в 14%, что позволяло нам выставить диагноз Острый промиелоцитарный лейкоз. Проводился мониторинг состояния плода, на момент постановки диагноза у плода имелось нарушение плацентарного кровообращения I степени А и В. Маловодие умеренное. Однократное обвитие пуповины вокруг шеи.

Решение о лечении лейкоза и продолжении беременности было принято согласно с желанием пациентки и ее семьи.

Пациентка была отнесена к группе низкого риска (лейкоциты $0,9 \times 10^9/\text{л}$), начата была индукционная химиотерапия с использованием ATRA $45 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ ежедневно до достижения ремиссии и антрациклином и идарубицином $12 \text{ мг}/\text{м}^2$ во 2, 4, 6, 8 дни курса химиотерапии. В период курса химиотерапии проводились гемотрансфузии индивидуально подобранной эритроцитарной взвесью, учитывая выявленные антиэритроцитарные антитела, также проводились трансфузии индивидуально подобранными концентратами тромбоцитов при развитии тромбоцитопении ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ [10], также проводился мониторинг состояния плода посредством УЗИ один раз каждые 3 дня с оценкой плацентарного кровотока, учитывая склонность к тромбозам при ОПЛ. Индукция ремиссии сопровождалась фебрильной нейтропенией на 12 день курса ХТ с ответом на антибактериальную терапию цефепим по $2 \text{ гр } 3 \text{ р}/\text{сут}$. На сроке беременности 36 недель 2 дня появились жалобы на выраженные головные боли, при определении суточного белка в моче белок составлял $1,24 \text{ г}/\text{л}$, АД $150/100 \text{ мм. рт. ст.}$, отеки нижних конечностей – что позволяло выставить преэклампсию средней степени. Был назначен коронин по $10 \text{ мг } 2 \text{ р}/\text{сут}$.

На 37 неделе беременности, 18Д курса химиотерапии, пациентка вступила в естественные роды. Родила живую девочку весом 2446 г , ростом 46 см , по шкале Апгар 7/8 баллов, аномалий развития нет. Кровопотеря в родах 200 мл . Общий анализ крови новорожденного: лейкоциты - $4,15 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты - $189 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин - $162 \text{ г}/\text{л}$, эритроциты - $4,51 \times 10^{12}/\text{л}$.

Обсуждение

В 1845 году в первой публикации Вирхова сообщалось о росте числа пациентов, чья беременность была осложнена острым лейкозом. На сегодняшний день известно, что у беременных, у которых диагностирован острый лейкоз, ОПЛ встречается в 10%, что аналогично проценту случаев выявления ОПЛ в общей популяции лейкозов. После установки диагноза необходимо начать немедленное лечение, так как отсрочка лечения является неблагоприятным прогнозом, как для матери, так и для плода [11].

Лечение ОПЛ во время беременности представляет собой серьезную проблему, поскольку обычно оно связано с коагулопатией и потенциальным тератогенным эффектом химиотерапии и ATRA.

Частота достижения ремиссии и долгосрочная выживаемость у беременных после лечения аналогичны результатам в общей популяции.

В Индии был описан случай 25-летней беременной женщины, у которой на 28-й неделе беременности был диагностирован ОПЛ [12]. Она получала индукционную терапию полностью ATRA и АТО, а также симптоматическое лечение. Она успешно достигла полной ремиссии и родила здорового

Выводы

Таким образом, можно сделать вывод, что выживаемость при ОПЛ в разных странах зависит от уровня развития здравоохранения, доступности и качества диагностики и лечения, а также от индивидуальных характеристик пациентов. ОПЛ является потенциально излечимым заболеванием, если применяется специфическая терапия с ATRA и АТО, но требует постоянного мониторинга и профилактики рецидивов.

На 38Д индукционного курса химиотерапии на фоне восстановленных показателей периферической крови лейкоциты - $2,1 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин - $95 \text{ г}/\text{л}$; тромбоциты - $331 \times 10^9/\text{л}$ проведена пункция костного мозга, где в миелограмме бласты 1,8%, FISH t (15;17) (q24; q21) не обнаружена - констатирована костномозговая и молекулярная ремиссии.

Пациентке после завершения индукционного курса ХТ были проведены 3 курса консолидирующей ХТ по схеме «AIDA». После завершения консолидаций проведен мониторинг FISH – t (15; 17) (q24; q21) не обнаружена, ПЦР на PML/RARA не обнаружен - молекулярная ремиссия сохраняется. Пациентка переведена на поддерживающую химиотерапию с применением ATRA $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ по 15 дней каждые 3 месяца, меркаптопурин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ и метотрексатом $15 \text{ мг}/\text{м}^2$ ежедневно, исключая дни приема ATRA, в течение 2,5 лет. После выписки из стационара пациентка находится под наблюдением амбулаторных врачей-гематологов. Согласно рекомендациям, мониторинг молекулярной и костномозговой ремиссии будет проводиться каждые 3 месяца.

На момент последнего осмотра педиатром ребенка показатели крови, следующие: лейкоциты - $11,4 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин - $112 \text{ г}/\text{л}$, тромбоциты - $452 \times 10^9/\text{л}$.

Состояние пациентки и ребенка удовлетворительное.

ребенка на 36-й неделе беременности. После родов она продолжала получать консолидационную терапию ATRA и АТО.

Также в США был описан случай 29-летней беременной женщины, у которой на 16-й неделе беременности был диагностирован ОПЛ. Она получала индукционную терапию ATRA и идарубицином, а также профилактику синдрома дифференцировки и ДВС-синдрома [13]. Она успешно достигла полной ремиссии и родила здорового ребенка на 37-й неделе беременности. После родов она продолжала получать консолидирующую терапию ATRA и идарубицином, а также пациентке была проведена аутологичная трансплантация костного мозга.

Интегрированный медицинский подход, совмещающий усилия онкогематологов, акушеров и других специалистов, является краеугольным камнем успешного лечения острого промиелоцитарного лейкоза в беременности. Только в тесном сотрудничестве экспертов можно обеспечить безопасность как матери, так и будущего младенца.

В контексте данного клинического случая я представила описание успешной практики в лечении беременной женщины с лейкозом. Нашей командой проведена эффективная работа, и результатом нашего труда стало достижение полной ремиссии и благополучное появление на свет здорового младенца.

Конфликт интересов: не заявлен. Данный клинический случай ранее не был заявлен для публикации в иные издания, на данный момент данная публикация не рассматривается другими издательствами.

Финансирование. При написании настоящего труда не поступало финансовой поддержки со стороны других организаций или медицинских представительств.

Авторский вклад. Написание (оригинальная черновая подготовка) – А.А.; написание (обзор и редактирование) – В.М. Авторы прочитали, согласились с окончательной версией рукописи и подписали форму передачи авторских прав.

Этические соображения. Пациент подписала информированное согласие на публикацию своих данных в виде сообщения в научном журнале.

Литература

1. Виноградова М. А., Шмаков Р. Г., Полушкина Е.С., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. и др. Беременность и острые лейкозы: международный опыт // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2014. - №2 (4). - С. 25-33. [Google Scholar]
1. Vinogradova M. A., Shmakov R. G., Polushkina E.S., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. i dr. Beremennost' i ostrye leikozy: mezhdunarodnyy opyt (Pregnancy and acute leukemia: international experience) [in Russian]. Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenija, 2014; 2(4): 25-33. [Google Scholar]
2. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Российские многоцентровые исследования по лечению острых лейкозов // Терапевтический Архив. - 2019. - Т. 91. - №7. - С. 4-13. [Crossref]
2. Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Rossiiskie mnogotsentrovye issledovaniia po lecheniiu ostrykh leikozov (Russian multicenter studies on the treatment of acute leukemia) [in Russian]. Terapevticheskii Arkhiv, 2019; 91(7): 4-13. [Crossref]
3. Santolaria A., Perales A., Montesinos P., Sanz M.A. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: a systematic review of the literature. Cancers, 2020; 12(4): 968. [Crossref]
4. Avilés A., Neri N., Nambo M.J. Hematological malignancies and pregnancy: treat or no treat during first trimester. J Cancer. 2012; 131(11): 2678-2683. [Crossref]
5. Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г., Хорошко Н.Д., Соколова М.А. и др. Лейкозы и беременность // Практическая Онкология. - 2009. - Т. 10. - №4. - С. 237-244. [Google Scholar]
5. Polushkina E.S., Shmakov R.G., Khoroshko N.D., Sokolova M.A. i dr. Leikozy i beremennost' (Leukemia and pregnancy) [in Russian]. Prakticheskaya Onkologiya, 2009; 10(4): 237-244. [Google Scholar]
6. Li X., Wang C., Chen G., Ji B. et al. Combined chemotherapy for acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis. Hematology, 2017; 22(8): 450-459. [Crossref]
7. Shi J., Sun J., Liu C., Chai Z., et al. All-trans-retinoic acid (ATRA) plus oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus FOLFOX alone as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastasis: study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 2019; 20: 1-9. [Crossref]
8. Russell N., Burnett A., Hills R., Betteridge S., et al. Attenuated arsenic trioxide plus ATRA therapy for newly diagnosed and relapsed APL: long-term follow-up of the AML17 trial. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2018; 132(13): 1452-1454. [Crossref]
9. Platzbecker U., Avvisati G., Cicconi L., Thiede C., et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. Journal of Clinical Oncology, 2017; 35(6): 605-612. [Crossref]
10. NCCN. Recently Updated Guidelines. Website. [Cited 6 Feb 2024]. Available from URL: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>
11. Carradice D., Austin N., Bayston K., Ganly P.S. Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. Clin Lab Haematol. 2002; 24(5): 307-11. [Crossref]
12. Culligan D. J., Merriman L., Kell J., Parker J., Jovanovic J. V. et al. The management of acute promyelocytic leukemia presenting during pregnancy. Clinical Leukemia, 2007; 1(3): 183-191. [Crossref]
13. Sheikh S. S., Khalifa M.A., Marley E.F., Bagg A., Lage J. M. Acute monocytic leukemia (FAB M5) involving the placenta associated with delivery of a healthy infant: case report and discussion. International journal of gynecological pathology, 1996; 15(4): 363-366. [Google Scholar]

Клиникалық жағдай: Жүктілік кезінде алғаш рет анықталған жедел промиелоцитарлы лейкозды емдеу тәжірибесі

Адушева А.А.¹, Кемайкин В.М.²

¹ Онкогематология орталығының дәрігер-гематологы, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан.
E-mail: aishaalbert34@gmail.com.

² Онкогематология орталығының жетекшісі, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан.
E-mail: hema.dep2016@gmail.com

Түйіндеме

Жедел промиелоциттік лейкемия (ОПЛ) - сүйек кемігі мен қанда промиелоциттердің жинақталуымен сипатталатын лейкоздың бір түрі. Лейкоздың бұл түрі медициналық қоғамдастыққа үлкен қиындықтар туғызады, әсіресе жүкті әйелдерге әсер еткенде. Лейкемиямен ауыратын әйелдерде жүктілік сирек кездеседі. Лейкозды емдеу, әсіресе химиотерапия әсер етуі мүмкін ұрық: ерте туылу немесе туғаннан кейін ауытқулар сияқты асқинулар болуы мүмкін. Босанудың белгілі бір қауіптері бар және ана мен баланың қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін алдын-ала жоспар құру қажет.

Бұл клиникалық жағдай туралы есепте жүктіліктің 34 аптасында алғаш рет анықталған жедел лейкозбен ауыратын 33 жастағы жүкті әйелдің химиотерапия курсынан сәтті өтіп, сүйек кемізі мен молекулалық ремиссияға қол жеткізіп, дені сау туа біткен ауытқуларсыз, мерзіміне жетіп қыз бала босануының жағдайы сипатталған.

Түйін сөздер: жедел промиелоциттік лейкемия, жүктілік, t (15; 17), PML/RARA.

Clinical Case: Experience in the Treatment of Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia During Pregnancy

[Aisha Adusheva](#)¹, [Vadim Kemaykin](#)²

¹ Hematologist of the Department of hematology, National research oncology center, Astana, Kazakhstan.

E-mail: aishaalbert34@gmail.com.

² Head of the Department of hematology, National research oncology center, Astana, Kazakhstan. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

Abstract

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a form of leukemia characterized by the accumulation of promyelocytes in the bone marrow and peripheral blood. This form of leukemia poses serious challenges to the medical community, especially when pregnant women are affected. Pregnancy in women with leukemia is a rare occurrence. Leukemia treatment, especially chemotherapy, can affect the fetus: complications such as premature birth or congenital abnormalities are possible. Childbirth has certain risks, and it is necessary to develop a plan in advance to ensure safety for both mother and child.

This clinical report presents the case history of a 33-year-old pregnant woman with newly diagnosed acute leukemia at 34 weeks of gestation, who successfully underwent chemotherapy with bone marrow and molecular remission and the birth of a healthy full-term girl without congenital anomalies.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, pregnancy, t(15;17), PML/RARA.