



Лаборатория клеточной терапии онкогематологических заболеваний

Заведующая к.м.н., врач высшей категории
Фечина Л.Г.

**Фечина Л.Г., Шориков Е.В., Хлебникова О.П., Стренева О.В., Карачева М.С.,
Цаур Г.А., Попов А.М., Савельев Л.И., Литвинов Д.В., Мякова Н.В., Кондратчик К.Л.,
Перегулов Д.А., Шамардина А.В., Бойченко Э.Г., Лапотенцова Е.В., Алейникова О.В.,
Карачунский А.И., Хенце Г., Румянцев А.Г.**

Снижение частоты рецидивов и младенческой смертности при острых лимфобластных лейкозах у детей младше 1 года, получавших противоопухолевое лечение с включением дифференцировочного агента в программу стандартной химиотерапии

В последнее время большое внимание уделяется сохранению народонаселения России. Большое влияние на улучшение демографической ситуации оказывают не только показатели увеличения рождаемости и удлинение продолжительности жизни среди людей пожилого возраста, но и предотвращение потерь, связанных с гибелью детей от тяжелых заболеваний, особенно на первом году жизни. Одним из таких заболеваний является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей младше года, результаты лечения которого в мире до сих пор неудовлетворительны. Это связано с уникальными биологическими особенностями младенческих лейкозов, а именно с характерными генетическими перестройками с участием MLL-гена, расположенного в длинном плече 11 хромосомы в регионе 11q23, с одной стороны, и высокой токсичностью противоопухолевой химиотерапии, с другой. Основной причиной смертности в этой возрастной группе являются ранние и очень ранние рецидивы. Эти рецидивы практически не поддаются лечению.

Попытки создания инновационных технологий лечения, которые бы базировались на молекулярных механизмах развития опухоли, но при этом соответствовали высоким стандартам безопасности, долгое время остаются безуспешными. До настоящего времени не разработан способ лечения, способный существенно улучшить долгосрочную выживаемость.

Принимая во внимание природу опухолевого клона, который происходит из примитивных клеток-предшественников, не имеющих полной линейной принадлежности, возможно относящихся к еще более ранним предшественникам, чем клетка-родоначальница кроветворения, мы создали новый метод лечения. Он основывается на включении дифференцировочного агента – полностью трансретиноевой кислоты (ATRA) в схему стандартной противоопухолевой химиотерапии. Данный метод лечения получил название протокол MLL-Baby. Он включает повторяющиеся 1-2-х недельные курсы ATRA в дозе 25 мг. на метр квадратный площади поверхности тела, которые проводятся либо между блоками стандартной химиотерапии, либо параллельно с курсами реиндукций. Первый курс ATRA назначается всем детям после завершения терапии индукции ремиссии - через 36 дней от начала лечения. Обязательным условием является проведение нескольких контрольных измерений уровня минимальной остаточной болезни двумя методами: многоцветной проточной цитофлюорометрии и полимеразной цепной реакции.

Протокол получил одобрение локальных этических комитетов и этического комитета Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава.

Цель работы: исследовать, влияет ли включение ATRA в программу стандартной химиотерапии на снижение частоты развития рецидивов у младенцев с ОЛЛ.

Материалы и методы: с сентября 2003 года 108 детей младше года, с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, получали противоопухолевую терапию в рамках нерандомизированного многоцентрового контролируемого исследования, в том числе 75 пациентов получали лечение по протоколу MLL-Baby с включением ATRA и 33 пациента – стандартную химиотерапию без включения ATRA. Способ лечения выбирали лечащие врачи клиник, в которых лечились конкретные пациенты. В исследовании принимали участие 24 клиники Российской Федерации и Республики Беларусь. Во всех случаях родители давали письменное информированное согласие на проведение лечения по установленной форме.

Обе группы пациентов, получавших лечение с включением ATRA – группа ATRA(+) и без нее – группа ATRA(-) не отличались между собой по начальным характеристикам: средний возраст в обеих группах составил 6 месяцев с возрастным диапазоном на момент постановки диагноза от 1 до 11 месяцев и от 0 до 11 месяцев соответственно. Соотношение мальчиков и девочек в обеих группах было одинаковым и составило 1:2 то есть 12/21 и 25/50 соответственно. Уровень инициального лейкоцитоза незначительно различался: 96,7 тыс. (от 0,7 до 940 тыс.) в группе ATRA(-) и 83,9 тыс. (от 1,6 до 2058 тыс.) в группе ATRA(+).

Частота инициального опухолевого поражения центральной нервной системы была выше в группе детей, получавших лечение с включением ATRA – 18

детей (24%), чем в группе ATRA(-) – 4 ребенка (12%) соответственно. Перестройки в опухолевых клетках с участием MLL-гена наблюдались у 15 из 33 пациентов (53,6%) в группе ATRA(-) и у 53 из 75 младенцев (70,7%) в группе ATRA(+). Среди пациентов, получавших лечение с включением ATRA, свыше половины детей – 39 из 74 обследованных (52,7%) имели очень ранний В-линейный фенотип (В1 – ОЛЛ).

Результаты работы: после завершения индукционной терапии большинство пациентов достигало клинико-гематологической ремиссии: 28 из 33 (84,9%) в группе ATRA(-) и 67 из 75 (89,3%) в группе ATRA(+).

Частота развития рецидивов значительно различалась. Было зарегистрировано 16 рецидивов у 28 пациентов (57,1%), достигших ремиссии в группе ATRA(-) и 16 рецидивов у 67 (23,8%) достигших ремиссии в группе ATRA(+). Восемилетняя безрецидивная выживаемость (RFS) рассчитанная по методу Каплан-Майер, статистически значимо отличалась и составила 36+8% в группе ATRA(-) и 59+6% в группе ATRA(+), $p=0,02$. Кумулятивная частота развития рецидивов (RCI) также была достоверно выше среди пациентов ATRA(-): 62+1% и 31+0,4% соответственно ($p=0,03$). При анализе пациентов с неблагоприятными биологическими признаками, то есть, имеющих генетические перестройки в опухолевых клетках с участием MLL-гена, у 46 пациентов, лечившихся по протоколу MLL-Baby, было зарегистрировано 14 рецидивов (30%); частота рецидивов среди пациентов, не получавших ATRA, была значительно выше: 12 случаев (80%) из 15 MLL(+) пациентов, достигших ремиссии ($p=0,008$). Кумулятивная вероятность развития рецидивов составила 80% среди пациентов, не получавших ATRA, и была в 2 раза меньше – 40% у пациентов, лечившихся с ее включением.

Таким образом, безрецидивная выживаемость оказалась значительно ниже у пациентов не получавших ATRA 20+10%, против 59+8% у пациентов, лечившихся по протоколу MLL-Baby, соответственно ($p=0,02$).

При проведении однофакторного анализа, статистически значимыми факторами негативно влияющими на прогноз среди пациентов, получавших лечение по протоколу MLL-Baby, оказались: возраст младше 6 месяцев ($p=0,001$); наличие MLL-перестроек ($p=0,004$) и плохой ответ на профазу с дексаметазоном ($p=0,01$). При проведении Кокс-регрессионного анализа результаты, полученные в ходе однофакторного анализа, были полностью подтверждены.

Выводы: включение ATRA – препарата, обладающего свойствами дифференцировки клеток, в стандартную программу химиотерапии для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей младше 1 года, обеспечило двукратное снижение частоты рецидивов, при этом, не потребовалось проведения трансплантации костного мозга и увеличения интенсивности программной химиотерапии. Нами планируется проведение экспериментального исследования для изучения молекулярных механизмов влияния ATRA на клеточные линии с MLL перестройками.