

УДК 616.155.392.8-0.8

Шамсутдинов Валишер Алишер ўгли., 2 курс магистр

Юлдашева Нодира Эргашевна, доцент

Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии

Андижанский государственный медицинский институт

НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Резюме: В статье выполнен обзор литературы по внедрению новых подходов в диагностике и лечении острых миелоид-ных лейкозов (ОМЛ). Рассмотрены методы цитогенетического и мутационного анализов, приведены комбинации применения разных классов таргетных препаратов и иммунохимиотерапии.

Приведены результаты терапии пациентов с ОМЛ разными исследовательскими группами с оценкой достижения частоты полных ремиссий, общей и безрецидивной выживаемости в разных прогностических группах.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, генные мутации, таргетная терапия.

Shamsutdinov Valisher Alisher shli., 2nd year Master's degree

Yuldasheva Nodira Ergasheva, Associate Professor

Department of Hospital Therapy and Endocrinology

Andijan State Medical Institute

NEW METHODS OF TREATMENT OF ACUTE LEUKEMIA

Resume: The article reviews the literature on the introduction of new approaches in the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia (AML). Methods of cytogenetic and mutational analyses are considered, combinations of the use of different classes of targeted drugs and immunochemotherapy are given.

The results of therapy of patients with AML in different research groups with an assessment of the achievement of the frequency of complete remissions, general and relapse-free survival in different prognostic groups are presented.

Key words: acute myeloid leukemia, gene mutations, targeted therapy.

Актуальность. Химиотерапия острых лейкозов имеет довольно короткую историю, насчитывающую около 50 лет, но проведенные именно в эти годы клинические исследования доказали, что острые лейкозы – заболевания излечимые[3,7].

Объективность и доказательность полученных успехов была обеспечена рандомизированными исследованиями, в которых испытывались новые эффективные цитостатические препараты, совершенствовалась терапия компонентами крови, разрабатывались основы сопроводительной и антибиотической терапии[1,6].

Принципами проведения этих исследований стали:

- 1) проверка научной концепции, основанной на данных предварительных (пилотных) клинических и экспериментальных исследований;
- 2) планирование исследования;
- 3) сравнение предположительно лучшего терапевтического подхода со стандартным в настоящее время;
- 4) разумная селекция больных;
- 5) компромисс между участниками исследования в отношении дизайна исследования и критериев эффективности; 6) статистическое оформление.

Исследования, направленные на улучшение результатов терапии острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), проводились и проводятся на всех этапах противоопухолевого лечения. С момента становления

программного лечения ОМЛ основными его принципами были различные варианты интенсификации [5,9].

Во-первых, это введение в уже известные протоколы дополнительных цитостатических или биологических средств; во-вторых, использование новых цитостатических препаратов в качестве альтернативы изученным; в-третьих, увеличение доз препаратов; в-четвертых, модификация стандартных программ химиотерапии на основании кинетических параметров бластных клеток в ходе терапии и характерных особенностей восстановления кроветворения после цитостатического воздействия; в-пятых, применение ростовых факторов для прайминга (введение ростовых факторов до начала химиотерапии с целью вывода большего числа лейкоэмических клеток в клеточный цикл и, соответственно, большей эффективности цитостатического воздействия на делящиеся клетки) и для сокращения периода посткурсовой аплазии, в-шестых, применение метода трансплантации стволовых гемопоэтических клеток крови или костного мозга (аллогенного или аутологичного) в качестве супервысокодозной консолидации.

К сожалению, ни один из этих подходов за последние десятилетия принципиально не изменил результатов лечения острых миелоидных лейкозов – долгосрочная безрецидивная выживаемость больных колеблется, по данным различных авторов, от 30 до 40% [2,4,8].

Несмотря на это, накопление сведений об эффективности того или иного терапевтического подхода, особенно на фоне значительного прогресса в области цитогенетических и молекулярных исследований, позволило существенно переосмыслить и пересмотреть такие понятия, как факторы риска. Так, в настоящее время цитогенетические и молекулярные маркеры опухолевых клеток стали главными критериями в оценке прогноза. Более того, уже многие исследователи проводят

дифференцированное лечение острых миелоидных лейкозов в соответствии с цитогенетической классификацией групп риска [5,10].

Неоспоримыми, в этой связи, представляются лишь два факта: необходимость применения полностью транс-ретиноевой кислоты при остром промиелоцитарном лейкозе и полная несостоятельность современных программ лечения ОМЛ с комплексными хромосомными aberrациями [4,7,11]. Прогностическая значимость всех остальных цитогенетических аномалий варьирует в зависимости от дизайна исследования. Исходя из выше- изложенного, исключительно важной становится задача по созданию новых методов терапии и определению оптимальных терапевтических подходов в лечении конкретных вариантов острых миелоидных лейкозов.

Основой для создания химиотерапевтических протоколов острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) взрослых послужили программы лечения, используемые у детей. Терапия ОЛЛ многокомпонентна, и применение каждого цитостатического средства строго регламентировано. Совершенствование терапии ОЛЛ взрослых осуществляется, прежде всего, за счет интенсификации исходных программ и дифференцированного подхода к лечению различных иммунологических вариантов ОЛЛ [3,8,12].

Так, принципиальную роль сыграли высокие дозы циклофосфана и цитарабина для Т-клеточных лейкозов, метотрексата – для всех В-клеточных лейкозов, применение импульсного высокодозного многокомпонентного воздействия в течение короткого периода времени – для зрелоклеточных В-лейкозов, L-аспарагиназа увеличила длительность полных ремиссий. Для взрослых больных ОЛЛ была строго доказана необходимость использования высоких доз антрациклиновых антибиотиков в периоде индукции [2,7]. Принципиальным компонентом всех программ лечения ОЛЛ остается профилактика нейтролейкемии [8].

Успехи лечения острых лимфобластных лейкозов у взрослых не столь очевидны, как у детей: несмотря на использование дополнительных цитостатических препаратов, введение курсов интенсификации на фоне постоянной поддерживающей терапии, результаты остаются уже в течение многих лет скромными.

При высоком проценте достижения полных ремиссий (70-80%) долгосрочная выживаемость пациентов составляет 30-40% (у детей 80-90%) [10]. Известно, что цитогенетические и молекулярные характеристики лейкемических клеток определяют прогноз заболевания. Поэтому тем, что у взрослых больных ОЛЛ в 10 раз чаще определяются неблагоприятные хромосомные аномалии, и объясняются малоудовлетворительные результаты лечения [5,9]. Именно в связи с этим фактом, становится очевидным, что разработка новых подходов в лечении острых лимфобластных лейкозов взрослых просто необходима, и одним из направлений может стать импульсная высокодозная терапия.

Цель исследования. Разработка новых терапевтических подходов в лечении острых лейкозов и оценка их долгосрочной эффективности путем проведения пилотных и рандомизированных испытаний в рамках кооперированного многоцентрового исследования.

Материалы и методы исследования. Материалы для исследования выживаемости ОЛ предоставлены гематологическим отделением клинике АГМИ. Обработаны статистические талоны медицинской карты стационарного больного, страдающего ОЛ, находящегося на лечении в период с 2020г. по 2022г. и сопоставлены с регистром живых больных ОЛ. Информированность специалистов изучена при помощи анкетирования.

Результаты исследования. Программа 7+3 с этопозидом, основанная на принципе «двухшаговой» индукции, увеличивает 10-летнюю безрецидивную выживаемость больных острыми миелоидными

лейкозами с 22% до 35% и повышает вероятность сохранения полной ремиссии с 29% до 50%.

Интенсивная поддерживающая терапия по программе 7+3 после индукции и консолидации по той же программе увеличивает безрецидивную выживаемость у пациентов острыми миелоидными лейкозами с 14% до 36% и повышает вероятность сохранения полной ремиссии с 16% до 38%, при этом, уменьшение длительности поддерживающей терапии с трех лет до одного года не снижает общей эффективности лечения.

Уменьшение дозы даунорубицина в программе 7+3 с 60 мг/м² до 45 мг/м² при проведении поддерживающего лечения по интенсивной схеме не ухудшает долгосрочные результаты терапии острых миелоидных лейкозов: пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет 28% и 29%, соответственно.

При острых промиелоцитарных лейкозах после индукции и консолидации по программе 7+3 с высокими дозами даунорубицина и полностью транс-ретиноевой кислотой необходимо осуществлять двухлетнюю поддерживающую терапию в связи с высокой вероятностью развития поздних рецидивов, которые составляют 78% от всех рецидивов

Ранняя интенсификация лечения необходима при острых промиелоцитарных лейкозах с исходным уровнем лейкоцитов более 10*10⁹/л, так как на стандартной терапии вероятность развития рецидивов в течение двух лет от момента достижения полной ремиссии составляет 65% в сравнении с 21 % при уровне лейкоцитов менее 10*10⁹/л

Биологическая терапия интерфероном-альфа в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой позволяет достигать и длительно (до 45 месяцев) сохранять молекулярные ремиссии при острых промиелоцитарных лейкозах

Поддерживающее лечение интерфероном-альфа в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой позволяет исключить использование цитостатических препаратов и обеспечивает трехлетнюю безрецидивную выживаемость 40% первичных больных острыми миелоидными лейкозами, которым не удалось выполнить протокол химиотерапии в полном объеме вследствие тяжелых осложнений.

Программа со сверхвысокими дозами дексаметазона эффективна в лечении рефрактерных форм острых лимфобластных лейкозов, позволяя у 47% больных достигать полной ремиссии продолжительностью 10-14 месяцев.

Интенсивная импульсная терапия при острых лимфобластных лейкозах обладает высокой первичной противоопухолевой эффективностью, но у 75% больных в течение первого года лечения развиваются рецидивы заболевания.

Вывод. Полученные данные анкетирования свидетельствуют о низкой осведомленности опрашиваемых студентов III курса (9 %) и врачей (15%) о возможности выздоровления больных с ОЛ. Студенты же VI курса более информированы в отношении данного вопроса: 70% считают, что ОЛ можно вылечить. Половина опрашиваемых в качестве источника получения информации поставили кинофильмы.

Достижения последних лет в области молекулярных технологий позволили повысить эффективность сочетанной терапии ОЛ, выражающейся в улучшении гематологических, иммунологических и эндокринологических параметров. Таргетная и эпигенетическая терапия в перспективе могут минимизировать побочные эффекты лечения, увеличить продолжительность жизни и снизить смертность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Золкова М.А., Калетин ГИ, Пирогова НА Сравнительная оценка эффективности различных схем терапии острых нелимфобластных лейкозов Тер архив 1993 N 7, стр 18 -23

2. Исаев В Г , Гармаева Т Ц , Скороход А А , Паровичникова Е Н , и др Применение иммобилизованных форм даунорубицина у больных острыми лейкозами Тер архив 1999 N 10 стр 32-37

3. Кобзев Ю Н Диагностическое значение флуоресцентной гибридизации *in situ* и многоцветного спектрального кариотипирования в клинической цитогенетике лейкозов Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук Москва, 1999 год

4. Кулимова Э П Лечение острых лимфобластных лейкозов взрослых Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Москва, 2001 год.

5. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. и др. Лечение острых лимфобластных лейкозов взрослых в соответствии с модифицированным протоколом Германской группы по изучению ОЛЛ (результаты одноцентрового исследования) Тер. архив 1997 N 7 стр. 3-10.

6. Annino L, Vegna M L., Camera A. et al Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 Blood 2002 v 99 N 3 pp 863-871

7. Barret A.J., Horowitz M M , Ash R.C. et al Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 1992 v 79 pp 3067-73.

8. Burnett A.K., Wheatly K., Goldstone A H et al Attempts to improve induction treatment in AML patients under 60 years: impact of mitoxantrone; ARA-C dose and retinoic acid: results of MRC AML 12 The Hematol J. 2002 v3 suppl 1 abstr 0529.

9. Hiddemann W., Buchner Th. The impact of treatment on outcome of cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia results of the German AML

cooperative group. Acute Leukemias VIII, 2001 Springer-Verlag, Berlin Heidelberg pp 457-460.

10. Wiernick P., PLC Banks, DC Case et al Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. Blood 1992 v 79 pp 313-319

11. Yates J., Glidewell O, Wiernick et al Cytosine arabinoside with daunorubicin and adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB trial. Blood 1982 v 60 pp454^62

12. Zhang X-Li, Y.Komada, J.Chipeta et al Intracellular cytokine profile of T cells from children with acute lymphoblastic leukemia Cancer Immunol Immunother 2000 v 49 pp 165-172.