

Болаларда ўткир миелоид лейкозияни даволашда мақсадли препаратларни қўллаш

Феруза Хайдаровна Маматкулова
Самарқанд давлат тиббиёт университети

Аннотация: Ўткир миелоид лейкозия (ЎМЛ) учун ҳозирги полихемиятерапия ўз чегараларига етиб, ЎМЛ билан беморларнинг 73 фоизда тўлиқ ремиссияга эришди. Ўта юқори токсиклик ва ҳаёт учун хавфли асоратлар хавфи туфайли кимётерапия режимларини янада кучайтириш мумкин эмас. ЎМЛ учун дастурий даволашни такомиллаштириш молекуляр биология, иммунология ва ўсимта хужайралари цитогенетикаси ютуқларини клиник қўллашга таянади. Фундаментал онкология тадқиқотлари лейкозиянинг асосий босқичларини аниқлади ва ЎМЛни даволаш учун мақсадли, яъни таргед бўлган (молекуляр йўналтирилган) йўллари аниқлади.

Калит сўзлар: ўткир миелоид лейкозия, мақсадли терапия, кимётерапия, болалар, CD33

Use of targeted drugs in the treatment of acute myeloid leukemia in children

Feruza Khaidarovna Mamatkulova
Samarkand State Medical University

Abstract: Current polychemotherapy for acute myeloid leukemia (AML) has reached its limit, achieving complete remission in 73% of patients with AML. Due to high toxicity and the risk of life-threatening complications, further intensification of chemotherapy regimens is impossible. Improving programmatic therapy for AML relies on the clinical application of advances in molecular biology, immunology, and tumor cell cytogenetics. Fundamental research in oncology has enabled the identification of the main stages of leukemia and the development of targeted (molecularly directed) treatments for AML.

Keywords: acute myeloid leukemia, targeted therapy, chemotherapy, children, CD33

Кириш: Болалар популяциясида лейкозия билан касалланиш структурасида ўткир миелоид лейкозия (ЎМЛ) 19% ни ташкил қилади ва клиник, морфологик, иммунологик, молекуляр биологик ва цитогенетик

хетероженлик билан тавсифланади. Дастурли поликимётерапия (ПКТ) (AIEOP AML, COG AAML, NOPHO AML, AML BFM, St Jude AML протоколлари) хавфга мослаштирилган даволаш ёндашувига асосланган. ЎМЛ дастури беморларнинг 65-70 фоизида умумий соғайишга (УС) эришилади. Ушбу натижалар беморларни прогностик хавф гуруҳларига ажратиш ва кимётерапевтик даволашни яхшилаш орқали мумкин бўлди. Бироқ, ЎМЛ нинг юқори даражаси 35% га етади, бу эса даволашга янги терапевтик ёндашувларни излашни талаб қилади [1, 2].

Лейкемиянинг молекуляр асосларини ўрганиш бизга поликимё терапиясининг мақсадларини аниқлаш имконини берди. Н. Bolouri ва бошқалар 2019 йилда TARGET (Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments) COG-NCI (Children's Oncology Group - National Cancer Institute) корпоратив гуруҳи (Болалар Онкология Гуруҳ - миллий Саратон Институт), унинг мақсади болаларда ЎМЛ нинг транскрипция, мутация ва эпигенетик "портретини" аниқлаш эди. Бутун геном усуллари туфайли Генлар кетма-кетлиги ва метилация профилини аниқлаш беморларнинг педиатрик когортасида ЎМЛга хос бўлган бир қатор кимерик транскриптларни, фокал делецияларни ва такрорий мутацияларни аниқлади. Хусусан, болалардаги ЎМЛда энг кенг тарқалган мутацияга учраган генлар RAS, KIT и FLT3 ҳисобланади. Бундан ташқари, педиатрик ЎМЛга хос янги FLT3 мутациялари аниқланди. Аксинча, DNMT3A, IDH1 ва IDH2 генларидаги мутациялар кам сонли ҳолларда мавжуд бўлади. [3].

CD33 антигени хужайра мембранаси антигени бўлган CD33 ЎМЛ билан касалланган беморларнинг 80% дан кўпроғида ифодаланади ва гематопозитик илдиз хужайраларида йўқ, бу эса бу маркерни цитотоксик таъсир учун очиқ нишонга айлантиради [5]. Конжугацияланмаган моноклонал антителалар, радиоиммуноконъюгантлар, антителолар билан бириктирилган дорилар ва иммунотоксинларни қўллаш бўйича дастлабки уринишлар яхши терапевтик натижаларга эриша олмади [6]. Масалан, линтузумаб препарати, конъюгациясиз сичқонча антитела *in vitro* шароитида кучли цитотоксик таъсир кўрсатди *in vitro* тажрибаси, бу асосан унинг антителага боғлиқлиги билан боғлиқ эди цитотоксиклиги, кейин миелоид бластларнинг фагоцитози. Бироқ, бу фаолият ЎМЛ билан оғриган беморларнинг катталар гуруҳида клиник синовларда муваффақиятли яқун топмаган [7-8].

Вадастуксимаб талирин, анти- CD33 препарати, пирролобензодиазепин димерлари билан боғланган CD33-га қарши мақсадли антитела, монотерапия сифатида ва гипометилловчи восита билан биргаликда релапсли/рефрактер ЎМЛ билан оғриган беморларда катта перспектива берди. Бироқ жигар ва гематологик токсиклиги туфайли у клиник синовдан ўтказилмаган [6, 9, 10].

Тадқиқот мақсади: болаларда ўткир миелоид лейкемияни даволашда мақсадли препаратларни қўллашни эффе́ктивлигини ўрганиш

Тадқиқот материаллари ва усуллари: Болаларда ҳам, катталарда ҳам ЎМЛда CD33 га қарши қаратилган энг истиқболли ва ҳозирда мавжуд бўлган мақсадли дори гемту-зумаб Озогамицин (ГО) IgG4 анти-CD33 антителаси ҳисобланади. Препарат 2000 йилда FDA (Food and Drug Administration) томонидан тасдиқланган. [11]. Кейинги назорат остида ўтказилган AAML0531 тадқиқотида янги ташхис қўйилган ЎМЛ билан оғриган беморлар 2 гуруҳга рандомизация қилинди: 1-да даволаш стандарт поликимётерапия ёрдамида амалга оширилди; 2-да, ГО бир марталик 3 мг/м² дозада полихимиятерапияга қўшилди. Уч йиллик ремиссия ГО гуруҳида сезиларли даражада юқори (53% га нисбатан 46,9%; $p = 0,04$) ва бу гуруҳда релапс хавфи паст эди (32,8% га нисбатан 41,3%; $p = 0,006$), айниқса, паст ва ўрта хавф гуруҳларига бўлинган беморларда. Ушбу тадқиқот ГО [5] дан фойдаланиш билан жигар синусоидал обструкция синдроми ривожланиш хавфини кўрсатмади.

Ўтказилган тадқиқотлар натижалари 2017 йилда FDA томонидан катталар ва 2 ёшдан ошган болаларда янги ташхис қўйилган СБ33-мусбат рефрактер ЎМЛ ёки релапсланган ЎМЛни даволаш учун ГО ни тасдиқлаш учун асос бўлди [12]. Кейинги тадқиқотлар липосомал самарадорлигини ўрганишга қаратилган цитарабин / даунорубицин билан ўтказилди.

Натижалар: Педиатриядаги ЎМЛ даволаш тарихида ишлатиладиган энг кўп ўрганилган мультикиназ ингибитори сорафениб ҳисобланади. Болалардаги ЎМЛда сорафенибнинг минимал терапевтик дозаси 150 мг/ м² деб белгиланган [21, 22]. Сорафениб ЎМЛнинг релапсли/рефрактер шакллари бўлган беморларда сезиларли антилейкемия фаоллигини кўрсатди, шу жумладан суяк илигидаги бластларнинг 50% дан кўпроқ қисқаришига эришди ва цитарабин ва клофарабин билан биргаликда 12 ЛТ ва мутацияларсиз 7 беморда тўлиқ клиник ва гематологик ремиссияга эришилди (12). Монотерапия сифатида сорафенибнинг самарадорлиги тасдиқланган рефрактер ЎМЛ билан касалланган 8 боланинг 2 тасида кўрсатилди. Юқорида айтиб ўтилган тадқиқотларда эришилган ремиссия кейинги аллоген илдиз хужайралари трансплантацияси билан мустаҳкамланганлигини таъкидлаш муҳимдир. Педиатрик ЎМЛда ўрганилган бошқа биринчи авлод FLT3 ингибиторларига цунитиниб, лестауртиниб ва мидостаурин киради.

Тадқиқот анъанавий даволаш режимларига мидостауринни қўшганда яхшироқ кўрсаткичларига эришишнинг фойдасини кўрсатди. Болаларда мидостаурин ягона восита сифатида ёки чидамли/рецидивланган ЎМЛ учун кимётерапия билан биргаликда ўрганилган, аммо дастлабки маълумотларга

кўра, мидостауриннинг монотерапия сифатида қоникарли бардошлилигига қарамай, унинг клиник самарадорлиги чекланган.

Кузартиниб препараты стандарт кимётерапия билан биргаликда болаларда қайталанган ЎМЛда ўрганилган: 17 беморнинг 4 тасида тўлиқ ремиссияга эришилди ва 17 беморнинг 10 тасида касалликнинг барқарорлашувига эришилди. Ҳозирги вақтда FLT3-ITD -мусбат ЎМЛ бўлган болаларда реиндукцион кимётерапия ёки монотерапия сифатида кузартинибнинг сақловчи терапия сифатида самарадорлигини баҳолаш бўйича 1-2 фазали тадқиқот учун беморларни жалб қилиш давом этмоқда.

Шундай қилиб, лейкомия трансформацияси эрта миелоид прогенитор хужайраларнинг дифференциациясини блокировка қилиш ва ўз-ўзини янгилаш жараёнларини фаоллаштириш орқали бошланади. ЎМЛ нинг 20% ни ташкил қилади ва қулай прогнозга эга. Одатда, ЎМЛ билан оғриган беморлар стандарт хавф гуруҳига кирадилар ва тўлиқ ремиссияга эришгандан сўнг кейинги аллоген трансплантациясиз 4 та интенсив кимётерапия курсини (баъзи ҳолларда бошқа хавф гуруҳларига нисбатан дори дозаларини камайтириш билан) оладилар. Бироқ, бир қатор замонавий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, t(8;21) транслокацияси бўлган ЎМЛ беморларининг прогностик жиҳатдан қулай гуруҳида ҳам 30% ҳолларда рецидивлар содир бўлади. Ушбу беморларнинг аксарияти 78% гача бўлган юқори 8 йиллик ремиссияга эришадилар.

Лейкемиянинг "кўп босқичли" патогенетик моделига кўра, лейкомиянинг шаклланиши учун фақат битта RUNX1-RUNX1T1 транслокациясининг мавжудлиги этарли эмас, чунки КИТ мутацияси каби қўшимча генетик ҳодиса билан ҳамкорлик қилиш талаб этилади. Е. Managa ва бошқалар томонидан нашр этилган ретроспектив таҳлилда, t(8;21) ва инв (16)/t(16;16) транслокациялари билан тавсифланган ЎМЛлар ўртасида бир қатор фарқлар аниқланди. Шуни таъкидлаш керакки, КИТ мутацияси томонидан "қўллаб-қувватланган" t(8;21) транслокацияси КИТ мутациясисиз фақат транслокацияни олиб борадиган лейкомия билан солиштирганда ёмонроқ прогнозни кўрсатади. ЎМЛда КИТ мутацияларининг нисбатан юқори бўлишини (тахминан 10%), бу мутацияларнинг t(8;21) транслокациясидаги оғирлигини ва уларнинг лейкомияга қўшган ҳиссасини ҳисобга олган ҳолда, уларнинг селектив ингибиторлари қидиришнинг долзарблиги ортади.

Хулоса: Шундай қилиб, миелоид прогенитор хужайранинг ўсимта ўзгариши, унинг кўпайиши ва автономияси учун масъул бўлган сигнализация йўллари, генлар, антигенлар ва молекуляр биологик омилларни аниқлаш нафақат лейкогенез ҳақидаги замонавий тушунчаларни кенгайтиради, балки мақсадли дориларни синтез қилиш имконини беради .

ЎМЛни даволаш учун. CD33, BCL-2, FLT3, KIT, MLL ингибиторлари фаол ўрганилаётган ва бирламчи ЎМЛни шунингдек касалликнинг қайталанувчи ва рефрактер шакллари даволашда ишлатиладиган дори-дармонларнинг бир нечтаси ўз ўрнини топмоқда. Клиник тадқиқотларда маълумотлар тўпланганлиги сабабли, болалар учун мавжуд даволаш дастурларига мақсадли терапияни фаол киритиш орқали ЎМЛ беморларининг омон қолиш даражасини яхшилаш мумкин бўлади.

Использованная литература

1. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. Онкогематология 2020;15(1):31-48. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-00-00. [Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):31-48. (In Russ.)].
2. Rasche M., Zimmermann M., Borschel L., Bourquin J.P., Dworzak M., Klingebiel T., Lehrnbecher T., Creutzig U., Klusmann J.H., Reinhardt D. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. Leukemia 2018;32(10):2167-77. doi: 10.1038/s41375-018-0071-7.
3. Bolouri H., Farrar J.E., Triche T. Jr, Ries R.E., Lim E.L., Alonzo T.A., Ma Y., Moore R., Mungall A.J., Marra M.A., Zhang J., Ma X., Liu Y., Liu Y., Auvil J., Davidsen T.M., Gesuwan P., Hermida L.C., Salhia B., Capone S., Meshinchi S. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. Nat Med 2018;24:103-12. doi: 10.1038/nm.4439.
4. Chen J., Glasser C.L. New and Emerging Targeted Therapies for Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML). Children 2020;7(2):12. doi: 10.3390/children7020012.
5. Gams A.S., Alonzo T.A., Meshinchi S., Sung L., Gerbing R.B., Raimondi S.C., Hirsch B.A., Kahwash S.B., Heerema-McKenney A., Winter L., Glick K., Davies S.M., Byron P., Smith F.O., Aplenc R. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III
6. Walter R.B. Investigational CD33-targeted therapeutics for acute myeloid leukemia. Expert Opin Investig Drugs 2018;27:339-48. doi: 10.1080/13543784.2018.1452911.
7. Children's Oncology Group trial AAML0531. J Clin Oncol 2014;32(27):3021-32. doi: 10.1200/jco.2014.55.3628.

8. L.S.Makhmonov., F.Kh.Mamatkulova., M.B. Berdiyaroova, K.E. Shomurodov. THE MAIN CAUSES OF ANEMIA IN IRON AND VITAMIN B 12 DEFICIENCY ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI

9. Makhmonov L. S., Mamatkulova F. Kh., Kholturaeva D. F., Muyiddinov Z. IMPORTANCE OF DETECTION OF HEPESIDINE AND INTERLEUKINS IN "Science and Education" Scientific Journal / Impact Factor 3,848 (SJIF) February 2023 / Volume 4 Issue 2.

10. Mamatkulova Feruza Khaydarovna, Akhmedov Husan Isrofilovich, Abdiev Kattabek Makhmatovich. Essential Thrombocythemia - Principal Analysis in Children and Adolescents. JOURNAL OF INTELLECTUAL PROPERTY AND HUMAN RIGHTS Volume: 2 Issue: 10 | Oct – 2023 ISSN: 2720-6882. 23-29.

11. Mamatkulova F. X. Mamatova N. T. Ruziboeva. O. N. Prevention Of Anemia In Patients With Tuberculosis. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 2(11), 62–65.

12. Norsworthy K.J., Ko C.W., Lee J.E., Liu J., John C.S., Przepiorka D., Farrell A.T., Pazdur R. FDA Approval Summary: Mylotarg for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Oncologist* 2018;23(9):1103-8. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0604.

13. Mercher T., Schwaller J. Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML): From Genes to Models Toward Targeted Therapeutic Intervention. *Front Pediatr* 2019;7:401. doi:10.3389/fped.2019.00401.

14. Sexauer A.N., Tasian S.K. Targeting FLT3 Signaling in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Front Pediatr* 2017;5:248. doi: 10.3389/fped.2017.00248.

15. Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L., Zwaan M., Zimmerman M., Reinhardt D., Kaspers G.J., Heerema N.A., Gerbing R., Lange B.J., Radich J.P. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006;108(12):3654-61. doi: 10.1182/blood-2006-03-009233.

16. Park D., Kim M., Kim Y., Han K., Lee J.W. Molecular Features of Three Children Diagnosed With Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann Lab Med* 2016;36(4):384-6. doi: 10.3343/alm.2016.36.4.384.

17. Manara E., Basso G., Zampini M., Buldini B., Tregnago C., Rondelli R., Masetti R., Bisio V., Frison M., Polato K., Cazzaniga G., Menna G., Fagioli F., Merli P., Biondi A., Pession A., Locatelli F., Pigazzi M. Characterization of children with FLT3-ITD acute myeloid leukemia: a report from the AIEOP AML-2002 study group. *Leukemia* 2017;31:18-25. doi: 10.1038/leu.2016.177.

18. Locatelli F., Masetti R., Rondelli R., Zecca M., Fagioli F., Rovelli A., Messina C., Lanino E., Bertaina A., Favre C., Giorgiani G., Ripaldi M., Ziino O., Palumbo G., Pillon M., Pession A., Rutella S., Prete A. Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell

transplantation in the aieop AML-2002/01 study. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:181-8. doi: 10.1038/bmt.2014.246.

19. Cloos J., Goemans B.F., Hess C.J., van Oostveen J.W., Waisfisz Q., Corthals S., de Lange D., Boeckx N., Hählen K., Reinhardt D., Creutzig U., Schuurhuis G.J., Zwaan Ch.M., Kaspers G.J.L. Stability and prognostic influence of FLT3 mutations in paired initial and relapsed AML samples. *Leukemia* 2006;20:1217-20. doi: 10.1038/sj.leu.2404246.

20. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L., Gaidzik V.I., Paschka P., Roberts N.D., Potter N.E., Heuser M., Thol F., Bolli N., Gundem G., Van Loo P., Martincorena I., Ganly P., Mudie L., McLaren S., O'Meara S., Raine K., Jones D.R., Teague J.W., Campbell P. J. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(23):2209-21. doi: 10.1056/NEJMoa1516192.

21. Inaba H., Rubnitz J.E., Coustan-Smith E., Li L., Furmanski B.D., Mascara G.P., Heym K.M., Christensen R., Onciu M., Shurtleff S.A., Pounds S.B., Pui C.H., Ribeiro R.C., Campana D., Baker S.D. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3293-300. doi: 10.1200/JCO.2011.34.7427.

22. Widemann B.C., Kim A., Fox E., Baruchel S., Adamson P.C., Ingle A.M., Glade Bender J., Burke M., Weigel B., Stempak D., Balis F.M., Blaney S.M. A phase I trial and pharmacokinetic study of sorafenib in children with refractory solid tumors or leukemias: a Children's Oncology Group Phase I Consortium report. *Clin Cancer Res* 2012;18(21):6011-22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3284.