

M. Makarenko, M. D., R. Vorona, Assist. Prof., I. Sokol, Assist. Prof., V. Berestoviy, Assist. Prof., D. Govsieiev, Ph. D., Bogomolets National Medical University, Postgraduate Education Institute, Kyiv, Ukraine, A. Pogribna, Ph. D., Res., A. Kornelyuk, D. Sci., M. Grom, J. Res. Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

THE INVESTIGATION OF LEVELS OF IGG AND IGM AUTOANTIBODIES AGAINST BACTERIAL ANALOG OF HSP60, TYROSYL-TRNA SYNTHETASE, AND ITS SEPARATED DOMAINS IN SERA OF WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA

Uterine leiomyomas are common gynecologic tumor in reproductive-aged women. The molecular mechanisms behind the origin of leiomyomas are still relatively unknown. Tyrosyl-tRNA synthetase (TyrRS) and Hsp60 are housekeeping proteins that could be involved into different pathologies in various ways. The aim of the study was to investigate the levels of antibodies to Hsp60 and TyrRS and its distinct domains: mini-TyrRS and C-terminal domain in sera of patients with uterine leiomyoma (UL). Materials and methods: Specific IgG and IgM autoantibodies in sera of 25 women with UL before therapy and 5 healthy subjects were measured by ELISA. The specificity of the reaction of IgG autoantibodies against the Hsp60 and mini-TyrRS proteins was checked using a western blot assay. Statistical analysis was performed using the STATISTICA 10.0 software. (StatSoft, USA). Non-parametric data were compared in the Mann-Whitney U-test. Results: The elevated levels of IgM autoantibodies against all the proteins studied occur frequently neither in control nor in experimental cohort. In the group of healthy donors, individuals with elevated levels of IgG autoantibodies against any of the proteins studied were not detected. Meanwhile 19 of 25 (76 %) and 18 of 25 (72 %) women with UL had significantly increased serum levels of autoantibodies to mini-TyrRS and Hsp60 respectively. Intriguingly, 17 of 25 samples from women with uterine fibroids (68 %) were positive against mini-TyrRS and Hsp60 analog simultaneously. The levels of autoantibodies to mini-TyrRS in sera of women with UL were 1.7 times higher than in sera of healthy donors, for Hsp60 the corresponding index was 2.1. Increasing levels of autoantibodies against each of the two proteins was statistically significant with a degree of reliability of $p < 0.01$. The data obtained by ELISA were confirmed by western-blot analysis for Hsp60 but not for mini-TyrRS. Conclusion: We propose that elevated levels of autoantibodies to Hsp60 and mini-TyrRS in sera of persons with UL may serve as element of panel of protein markers for monitoring of pathology.

Key words: Hsp60, TyrRS, uterine leiomyoma, autoantibodies.

УДК:616.155.392:544.475:615.616-085

І. Дмитренко, канд. біол. наук, І. Дягель, д-р мед. наук, Ж. Мінченко, д-р біол. наук, З. Мартіна, канд. мед. наук, В. Федоренко, канд. мед. наук, Т. Шляхтиченко, канд. мед. наук, В. Шолойко, канд. біол. наук, О. Дмитренко, канд. біол. наук, Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України", Київ, Україна

ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ ІНГІБІТОРАМИ ТИРОЗИНКІНАЗ В УКРАЇНСЬКІЙ КОГОРТІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Порівняно динаміку редукції BCR/ABL-позитивного клону у пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) при тривалій терапії іматинібом (ІМ) і нілотинібом (НІ) і сформовано комплекс ініціальних прогностичних факторів, що впливають на редукцію лейкоїчного клону і тривалість життя хворих на ХМЛ. Із загальної когорти 1095 хворих на ХМЛ, обстежених за період 2002–2018 рр., у 937 пацієнтів на терапії ІМ та 72 пацієнтів на терапії НІ оцінено ефективність терапії за рівнем експресії гена BCR/ABL1 та показниками виживаності. Для визначення прогностичних факторів, асоційованих з кращою відповіддю на терапію та виживаністю, використано метод регресії Кокса. На 12-й міс. терапії відсоток пацієнтів, які досягли редукції пухлинного клону до рівня великої молекулярної відповіді (ВМВ), був істотно вищим в групі пацієнтів, які отримували НІ, ніж в групі пацієнтів на терапії ІМ (61,0 % vs 23,7 %, $p < 0,001$). На 24-му міс. терапії зниження рівня експресії гена BCR/ABL1 до рівня глибокої молекулярної відповіді (МВ4) було зареєстровано у 38,3 % пацієнтів, які отримували НІ, і лише у 12,4 % пацієнтів, які лікувалися ІМ ($p < 0,001$). Медіана часу досягнення ВМВ і МВ4 була меншою для пацієнтів, які отримували НІ, порівняно із пацієнтами на ІМ ($p < 0,001$). Доведено, що відмінності в ефективності ІМ і НІ виражалися тільки в динаміці відповіді, але не в показниках виживаності. Найбільш впливовим чинником прогресії, загальної та безпосередньої виживаності виявилася тривалість періоду лікування до початку терапії ІМ та НІ. Нілотиніб обумовлює глибшу і швидшу редукцію пухлинного клону. Проте затримання зі своєчасним призначенням терапії інгібіторами тирозинкіназ призводить до зниження ефективності терапії як іматинібом, так і нілотинібом.

Ключові слова: ХМЛ, інгібітори тирозинкіназ, термін передлікованості, ефективність терапії.

Вступ. Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) – клональне мієлопроліферативне захворювання, яке становить 20 % уперше діагностованих випадків лейкемії у дорослих. У країнах Європи і Північної Америки це захворювання за частотою займає третє місце серед лейкемії (після гострих лейкемії і хронічної лімфобластної лейкемії).

За даними реєстру EUTOS (European Treatment and Outcome Study), що включає 2904 пацієнти з діагнозом ХМЛ, установленим в 2008–2012 рр., захворюваність на ХМЛ у країнах Європи коливається від 0,69 на 100 тис. населення, в Польщі, Італії до 1,39 на 100 тис. [1]. Кількість випадків ХМЛ зростає з віком. Медіана віку на час встановлення діагнозу ХМЛ в країнах Європи в середньому дорівнює 56 років [1].

Згідно з "Показниками діяльності гематологічної служби України в 2016 році" протягом останнього десятиріччя в Україні захворюваність на ХМЛ становила 0,93–1,11 на 100 тис. населення. У 2016 р. в Україні вперше діагностовано ХМЛ у 279 пацієнтів, а загальна чисельність хворих була 2323. [2].

Розкриття молекулярного патогенезу ХМЛ сприяло розвитку таргетної терапії із застосуванням специфічних інгібіторів тирозинкіназ (ІТК). Перші клінічні випробування іматинібу у хворих на ХМЛ почалися у червні 1998 р. Їх результати виявилися настільки переконалими, що вже в травні 2001 р. препарат був дозволений для широкого використання. На сьогодні за даними міжнародного дослідження IRIS загальна виживаність пацієнтів на 8 років терапії іматинібом перевищує 80 % [3], тобто тривалість життя пацієнтів з ХМЛ, які отримують терапію ІТК, стала порівнянною з тривалістю життя здорових людей.

Поява ІТК 2-го і 3-го покоління ще більше розширило можливості терапії ХМЛ. Вони відрізняються спектром кіназ, які інгібують, а також більш високою афінністю до BCR/ABL-тирозинкінази. У світі на сьогодні пройшли клінічні випробування і використовуються в практиці п'ять ІТК: іматиніб, нілотиніб, дазатиніб, бозутиніб та понатиніб.

В Україні для терапії ХМЛ схвалено застосування іматинібу та нілотинібу. Іматиніб перші пацієнти отримали з 2002 р. в межах програми Glivec International Patient Access Program (GIPAP). Нілотиніб (ITK 2-го покоління) був зареєстрований в 2008 р., як терапія 2-ї лінії для пацієнтів, резистентних до іматинібу, а з 2012 р. – як препарат 1-ї лінії терапії.

На сьогодні дані про ефективність терапії ІТК представлені в основному результатами клінічних випробувань [4, 5]. Однак у реальній клінічній практиці немає критеріїв включення та виключення. І хоча оцінка відповіді на терапію ІТК проводиться відповідно до міжнародних рекомендацій [6, 7], ефективність лікування багато в чому визначається ініціальними факторами, до яких належать клініко-лабораторні показники, на підставі яких встановлюється діагноз, стать, вік, тривалість попередньої терапії.

Мета дослідження. Порівняти динаміку редукції BCR/ABL-позитивного клону у пацієнтів із ХМЛ при тривалій терапії іматинібом і нілотинібом та сформувати комплекс ініціальних прогностичних факторів, що впливають на редукцію лейкоемічного клону і тривалість життя хворих на ХМЛ.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 1095 пацієнтів із ХМЛ, які перебували під наглядом або на консультативному прийомі у відділенні радіаційної онкогематології і трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології Національного наукового центру радіаційної медицини за період з 2002 по 2018 р. за умови надання інформованої згоди на використання їх біоматеріалу для дослідження. Із них 523 (47,8 %) чоловіка та 572 (52,2 %) жінки. Медіана віку пацієнтів на час встановлення діагнозу становила 42 роки (від 18 до 82 років).

Фазу захворювання на час обстеження визначали згідно з рекомендаціями ELNet 2013 [6]. Для пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ при встановленні діагнозу оцінювали групу ризику за допомогою індексів Sokal, Hasford (Euro), EUTOS та ELTS [8–10]. Частина пацієнтів отримували попереднє лікування різними препаратами (гідроксисечовина, бусульфан, інтерферон) до призначення інгібіторів тирозинкінази (ІТК). Тривалість передлікованої становила від 1 до 268 міс. у (медіана 9,8 міс.).

Іматиніб отримували 1019 пацієнтів. Стартова стандартна доза становила 400 мг на добу. У випадку недосягнення оптимальної відповіді або втрати досягнутої цитогенетичної чи молекулярної відповіді дозу препарату збільшували до 600–800 мг на добу. Нілотиніб отримували 76 пацієнтів у дозі 600 мг на добу. У 234 пацієнтів іматиніб був неефективним, і вони були переведені на лікування нілотинібом у дозі 800 мг на добу. Пацієнти отримували терапію ІТК у різних гематологічних відділеннях України. Тривалість спостереження за пацієнтами на терапії іматинібом становила 33,3 міс. (1,5–196,0) міс., а для пацієнтів, які отримували нілотиніб – 30,8 міс. (3,5–90,2) міс.

Молекулярний моніторинг методом РТ-ПЛР з детекцією у реальному часі виконували в 3, 6 та 12 міс. терапії ІТК, далі кожні 6 міс. згідно з ELNet рекомендаціями [6]. Рівень транскрипта гена BCR/ABL1 нижче 1 % вважали еквівалентом повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ). Як контрольний ген використовували ген *ABL1*. Велика молекулярна відповідь (ВМВ) визначалась як рівень експресії BCR/ABL1-транскрипту $\leq 0,1$ %. Глибока молекулярна відповідь (МБ4) визначалась як рівень експресії BCR/ABL1-транскрипту $\leq 0,01$ % при кількості *ABL1* копій не менше 10 000 [6].

Для порівняння ефективності іматинібу та нілотинібу як ІТК-терапії 1-ї лінії оцінювали відповідь на терапію на

12 міс. за критеріями ELN 2013 [6], досягнення глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії, динаміку досягнення повної цитогенетичної, великої молекулярної та глибокої молекулярної відповіді, а також 5-тирічну загальну, безподійну виживаність і виживаність без прогресії в групах пацієнтів із ХМЛ, які отримували іматиніб та нілотиніб. Різницю між показниками оцінювали за допомогою χ^2 -тесту і точного критерію Фішера для категоріальних змінних та U-тесту Манна-Уїтні для безперервних змінних. Імовірність загальної виживаності (OS), виживаності без прогресії (PFS) і безподійної виживаності (EFS) розраховували за методом Kaplan-Meier [11]. PFS визначали як виживаність без ознак прогресії (трансформації у фазу акселерації або бластного кризу). Подією при розрахунку ймовірності EFS вважали смерть від будь-яких причин, прогресію і втрату досягнутої ПЦВ або ВМВ. Подією при розрахунку OS вважали смерть на терапії ІТК 1-ї лінії. Відмінності між групами оцінювали за допомогою log-rank тесту [11]. Кумулятивну ймовірність ПЦВ, ВМВ і МБ4 оцінювали методом Kaplan-Meier за період від початку терапії до часу досягнення відповіді. При цьому дані про пацієнтів, які не отримали адекватної відповіді, були переведені на інший ІТК, померли або спогресували, цензурували за останньою датою спостереження.

Для визначення прогностичних факторів, асоційованих з кращою відповіддю на терапію та виживаністю, використовували аналіз однофакторних та багатофакторних моделей пропорційних інтенсивностей Кокса (регресію Кокса). Статистично значущі фактори, отримані за допомогою однофакторного аналізу, використовували як змінні в багатофакторній моделі пропорційних інтенсивностей Кокса. Фактори, що залишалися значущими у багатофакторному аналізі, інтерпретували як незалежні прогностичні фактори [12]. Статистичний аналіз проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS for Windows (версія 20.0) [11, 12]. Розбіжності між параметрами, що порівнювалися, вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У 1009 (92,2 %) пацієнтів на час обстеження встановлено хронічну фазу захворювання. Фаза акселерації та бластного кризу реєструвалися у 68 (6,2 %) та 18 (1,6 %) пацієнтів, відповідно. У зв'язку з тим, що серед пацієнтів із фазою акселерації тільки 4 отримували нілотиніб, а всі пацієнти з бластним кризом отримували іматиніб, порівняння ефективності терапії іматинібом і нілотинібом проводили тільки в групах пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ (937 пацієнтів, які отримували іматиніб, та 72 пацієнта, які отримували нілотиніб).

Ініціальні клініко-лабораторні характеристики пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ, які отримували терапію іматинібом та нілотинібом, наведено в табл. 1. Обстежені групи пацієнтів не відрізнялися за статтю, віком, та клініко-гематологічними характеристиками на час встановлення діагнозу. Розподіл за групами ризику за системами Sokal, Hasford, EUTOS та ELTS був порівняним в обох групах.

Медіана спостереження за пацієнтами, які отримували терапію іматинібом та нілотинібом становила 33,6 (2,0–196,2) міс. та 32,1 (3,5–90,2) міс., відповідно. Протягом всього періоду спостереження в групі пацієнтів, які отримували терапію нілотинібом, повної цитогенетичної відповіді досягли 83,1 % пацієнтів, великої молекулярної відповіді – 67,1 % та глибокої молекулярної відповіді – 46,4 % пацієнтів, що статистично значуще перевищувало ці показники у групі пацієнтів, які отримували терапію іматинібом (59,3 %, 41,1 % та 24,4 %, відповідно, $p < 0,001$ для всіх порівнянь).

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ, які отримували терапію іматинібом та нілотинібом

Показник	Перша лінія ІТК-терапії		Рівень значущості, <i>p</i>
	Іматиніб (n = 937)	Нілотиніб (n = 72)	
Вік, роки медіана (діапазон)	43 (18 – 80)	42,5 (21 – 82)	0,983
Стать чоловіки n (%)	445 (47,5)	35 (48,6)	0,607
Рівень гемоглобіну, г/л медіана (діапазон)	118 (60 – 193)	123,5 (78 – 163)	0,338
Кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /л медіана (діапазон)	107,2 (4,3 – 860)	100,0 (17,7 – 336,2)	0,384
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л медіана (діапазон)	347,5 (100 – 2100)	284 (110 – 1500)	0,158
Кількість бластів, % медіана (діапазон)	1 (0 – 14)	1 (0 – 18)	0,769
Кількість еозинофілів, % медіана (діапазон)	2 (0 – 15)	2,5 (0 – 13)	0,724
Кількість базофілів, % медіана (діапазон)	2 (0 – 16)	2,5 (0 – 10)	0,960
Розмір селезінки, см з-під краю реберної дуги медіана (діапазон)	3 (0 – 40)	2 (0 – 20)	0,390
Sokal індекс			
низький ризик, %	38,8	47,2	0,669
проміжний ризик, %	41,2	37,5	
високий ризик, %	20,0	15,3	
Hasford індекс			
низький ризик, %	51,7	41,6	0,643
проміжний ризик, %	36,7	47,2	
високий ризик, %	11,6	11,2	
EUTOS індекс			
низький ризик, %	87,5	94,4	0,349
високий ризик, %	12,5	5,6	
ELTS індекс			
низький ризик, %	59,8	59,7	0,531
проміжний ризик, %	27,7	20,8	
високий ризик, %	12,5	19,5	
Час до початку терапії ІТК, міс. медіана (діапазон)	9,0 (0 – 268,0)	13,0 (0,3 – 177,0)	0,792
Час спостереження, міс. медіана (діапазон)	33,6 (2,0 – 196,2)	32,1 (3,5 – 90,2)	0,178

Примітка: ІТК – інгібітори тирозинкінази.

Оцінка ефективності терапії за критеріями ELN 2013 показала, що вже на 12 міс. терапії відсоток пацієнтів, які досягли великої молекулярної відповіді (оптимальна відповідь за критеріями ELN 2013) був значуще вищим в групі пацієнтів, які отримували нілотиніб, ніж в групі пацієнтів на терапії іматинібом (61,0 % vs 23,7 %, $p < 0,001$). Окрім того, частка пацієнтів з редукцією пухлинного клону тільки до рівня повної цитогенетичної відповіді на 12 міс. терапії (група "спостереження" за критеріями ELN 2013) була менша також серед пацієнтів, що лікувалися нілотинібом, порівняно із пацієнтами, які отримували іматиніб (8,5 % vs 20,7 %, $p < 0,001$). Більша ефективність нілотинібу виявилася також при аналізі глибокої молекулярної відповіді. На 24 міс. терапії зниження рівня експресії гена *BCR/ABL1* до рівня $\leq 0,01$ % (MB4) реєструвалося у 38,3 % пацієнтів, які отримували нілотиніб і лише у 12,4 % пацієнтів, які лікувалися іматинібом ($p < 0,001$).

Відсоток випадків досягнення повної цитогенетичної та великої молекулярної відповіді був вищим у пацієнтів,

які отримували нілотиніб, порівняно з пацієнтами, які отримували іматиніб, на 3, 6 та 12 міс. терапії (3 міс. терапії: ПЦВ 50,0 % vs 20,9 % та ВМВ 53,3 % vs 2,5 % відповідно; 6 міс. терапії: ПЦВ 57,9 % vs 24,6 % та ВМВ 55,5 % vs 8,3 % відповідно; 12 міс. ПЦВ 69,0 % vs 45,0 % та ВМВ 60,3 % vs 23,8 %, відповідно).

Аналіз динаміки редукції пухлинного клону методом Kaplan-Meier показав, що пацієнти, які отримували нілотиніб, досягали повної цитогенетичної, великої молекулярної та глибокої молекулярної відповіді швидше, ніж пацієнти на терапії іматинібом (табл. 2). Медіана часу досягнення великої молекулярної відповіді та глибокої молекулярної відповіді була меншою для пацієнтів, які отримували нілотиніб (13,8 та 38,4 міс. відповідно) порівняно з пацієнтами на іматинібі (78,2 міс. і медіана не досягнута відповідно). Вірогідність досягнення ВМВ та MB4 у різні часові проміжки була вище у пацієнтів на нілотинібі порівняно з пацієнтами, що отримували іматиніб ($p < 0,001$).

Таблиця 2. Динаміка досягнення ПЦВ, ВМВ та MB4 у пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ, які отримували терапію іматинібом та нілотинібом

Показник	Перша лінія ІТК-терапії		Відношення ризиків (95 % ДІ)	Рівень значущості, <i>p</i>
	Іматиніб (n = 937)	Нілотиніб (n = 72)		
Медіана часу досягнення ПЦВ, міс. (95 % ДІ)	19,6 (17,1 – 22,0)	6,6 (5,7 – 7,5)	0,35 (0,25 – 0,51)	$< 0,001$
Медіана часу досягнення ВМВ, міс. (95 % ДІ)	Не досягнута	13,8 (0 – 35,9)	0,30 (0,19 – 0,46)	$< 0,001$
Медіана часу досягнення MB4, міс. (95 % ДІ)	Не досягнута	38,4 (33,5 – 43,4)	0,27 (0,17 – 0,43)	$< 0,001$

Примітка: ІТК – інгібітори тирозинкінази, ДІ – довірчий інтервал, ПЦВ – повна цитогенетична відповідь, ВМВ – велика молекулярна відповідь, MB4 – глибока молекулярна відповідь.

Для оцінки довгострокових показників відповіді на терапію ІТК порівнювали показники 5-тирічної безпідійної, загальної виживаності та виживаності без прогресії у пацієнтів, які отримували терапію іматинібом і нілотинібом (табл. 3). За весь період спостереження прогресію у фазу акселерації та/або бластного кризу зафіксо-

вано у 14,3 % (134 з 937) пацієнтів, які отримували іматиніб, та у одного пацієнта на терапії нілотинібом. Усього за період спостереження померло 13,3 % (125 з 937) пацієнтів, які отримували іматиніб, та один пацієнт, який лікувався нілотинібом.

Таблиця 3. Довгострокові показники відповіді на терапію іматинібом та нілотинібом

Показник	Перша лінія ІТК-терапії		Відношення ризиків (95 % ДІ)	Рівень значущості, <i>p</i>
	Іматиніб (<i>n</i> = 937)	Нілотиніб (<i>n</i> = 72)		
Розрахункова вірогідність 5-тирічної безпідійної виживаності (EFS), % (95 % ДІ)	70,1 (66,0 – 74,2)	91,2 (82,5 – 100,0)	3,93 (1,25 – 12,29)	0,011
Розрахункова вірогідність 5-тирічної виживаності без прогресії (PFS), % (95 % ДІ)	81,3 (78,0 – 84,6)	97,6 (92,9 – 100,0)	8,57 (1,2 – 61,33)	0,01
Розрахункова вірогідність 5-тирічної загальної виживаності (OS), % (95 % ДІ)	81,7 (78,2 – 85,2)	97,7 (91,9 – 100,0)	7,34 (1,02 – 52,17)	0,020

Примітка: ІТК – інгібітори тирозинкіназ, ДІ – довірчий інтервал, PFS – виживаність без прогресії, EFS – безпідійна виживаність, OS – загальна виживаність.

5-тирічна розрахункова вірогідність загальної виживаності (97,7 % та 81,7 %, *p* = 0,02), виживаності без прогресії (97,6 % та 81,3 %, *p* = 0,01) та безпідійної виживаності (91,2 % та 70,1 %, *p* = 0,011) була вищою в групі пацієнтів, які перебували на терапії нілотинібом, що свідчить про його вищу ефективність порівняно з іматинібом.

Для визначення впливу ініціальних клініко-лабораторних та демографічних факторів ризику, а також виб-

раного ІТК (іматинібу або нілотинібу) на ефективність терапії використано метод побудови та аналізу однофакторних моделей пропорційних інтенсивностей Кокса (однофакторний регресійний аналіз Кокса). Оцінювали вплив кожного фактора на кумулятивну вірогідність досягнення великої молекулярної відповіді, глибокої молекулярної відповіді та загальну, безпідійну виживаність і виживаність без прогресії. Результати розрахунків наведено в табл. 4 та 5.

Таблиця 4. Оцінка факторів ризику досягнення великої молекулярної відповіді та глибокої молекулярної відповіді у пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ за результатами однофакторного регресійного аналізу Кокса

Показник	Досягнення ВМВ		Досягнення МВ4	
	Відношення ризиків (95 % ДІ)	<i>p</i>	Відношення ризиків (95 % ДІ)	<i>p</i>
Вік	1,0 (0,99 – 1,0)	0,524	1,01 (0,99 – 1,02)	0,113
Стать	1,1 (0,8 – 1,41)	0,682	0,87 (0,64 – 1,19)	0,401
Рівень гемоглобіну, г/л	1,0 (1,0 – 1,02)	0,152	1,0 (0,99 – 1,02)	0,128
Кількість лейкоц., $10^9/\text{л}$	1,0 (0,99 – 1,0)	0,071	0,997 (0,995 – 0,999)	0,008*
Кількість тромбоц., $10^9/\text{л}$	1,0 (0,99 – 1,0)	0,523	1,0 (1,0 – 1,001)	0,104
Кількість бластів, %	0,83 (0,75 – 0,93)	0,002*	0,84 (0,74 – 0,95)	0,007*
Кількість еозинофілів, %	1,01 (0,95 – 1,09)	0,690	0,89 (0,80 – 1,0)	0,041*
Кількість базофілів, %	0,93 (0,86 – 1,02)	0,138	1,02 (0,95 – 1,11)	0,564
Розмір селезінки, см	0,95 (0,92 – 0,99)	0,009*	0,94 (0,9 – 0,98)	0,005*
Термін передлікованості, міс.	0,96 (0,95 – 0,97)	<0,001*	0,97 (0,96 – 0,98)	<0,001*
<u>Sokal індекс:</u> низький vs проміжний та високий ризик	1,49 (0,97 – 2,27)	0,065	1,71 (1,1 – 2,67)	0,016*
<u>Hasford індекс</u> низький та проміжний ризик vs високий ризик	3,23 (1,01 – 10,24)	0,036*	0,72 (0,29 – 1,81)	0,487
<u>EUTOS індекс</u> низький vs високий ризик	1,08 (0,52 – 2,27)	0,831	0,96 (0,41 – 2,23)	0,916
<u>ELTS індекс</u> низький та проміжний ризик vs високий ризик	3,2 (1,17 – 8,77)	0,017*	1,91 (0,77 – 4,76)	0,158
Терапія ІТК, іматиніб vs нілотиніб	0,3 (0,19 – 0,46)	<0,001*	0,27 (0,17 – 0,43)	<0,001*

Примітка: * – статистично значущі розбіжності, ВМВ – велика молекулярна відповідь, МВ4 – глибока молекулярна відповідь, ДІ – довірчий інтервал.

Результати однофакторного регресійного аналізу показали що наявність бластів у периферичній крові (*p* = 0,002), спленомегалія (*p* = 0,009), тривалий термін передлікованості (*p* < 0,001), група високого ризику за системою Hasford (*p* = 0,036), та ELTS (*p* = 0,017) і терапія іматинібом знижують вірогідність досягнення великої молекулярної відповіді на терапію ІТК у хворих на ХМЛ.

Аналіз впливу тих самих факторів на кумулятивну вірогідність досягнення глибокої молекулярної відповіді

виявив, що прогностично сприятливими факторами щодо досягнення МВ4 є клінічні ознаки ранньої хронічної фази на час встановлення діагнозу (низький рівень лейкоцитів у периферичній крові (*p* = 0,008), низький відсоток бластів у периферичній крові (*p* = 0,007), низький відсоток еозинофілів у периферичній крові (*p* = 0,041), відсутність спленомегалії (*p* = 0,005)), а також короткий термін передлікованості (*p* < 0,001) і застосування нілотинібу як терапії 1-ї лінії ІТК (*p* < 0,001).

Таблиця 5. Оцінка факторів ризику, що обумовлюють вірогідність виживаності без прогресії, безпідійної та загальної виживаності глибокої молекулярної відповіді у пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ за результатами однофакторного регресійного аналізу Кокса

Показник	PFS		EFS		OS	
	Відношення ризиків (95 % ДІ)	<i>p</i>	Відношення ризиків (95 % ДІ)	<i>p</i>	Відношення ризиків (95 % ДІ)	<i>p</i>
Вік	1,02 (1,0 – 1,03)	0,010*	1,01 (0,995 – 1,02)	0,310	1,02 (1,006 – 1,03)	0,004*
Стать	0,95 (0,68 – 1,34)	0,781	0,88 (0,67 – 1,15)	0,348	0,95 (0,67 – 1,36)	0,790
Рівень гемоглобіну, г/л	0,99 (0,98 – 1,01)	0,202	0,99 (0,98 – 1,0)	0,158	0,99 (0,98 – 1,01)	0,353
Кількість лейкоц., 10 ⁹ /л	0,1 (0,99 – 1,0)	0,492	1,0 (0,998 – 1,0)	0,842	1,0 (0,998 – 1,003)	0,622
Кількість тромбоц., 10 ⁹ /л	1,0 (1,0 – 1,001)	0,329	1,00 (1,00 – 1,001)	0,045*	1,0 (1,00 – 1,001)	0,172
Кількість бластів, %	1,06 (0,96 – 1,18)	0,249	1,02 (0,93 – 1,12)	0,680	1,07 (0,96 – 1,19)	0,251
Кількість еозинофілів, %	1,1 (0,99 – 1,22)	0,082	1,10 (1,12 – 1,20)	0,019*	1,06 (0,94 – 1,2)	0,340
Кількість базофілів, %	1,11 (1,02 – 1,22)	0,016*	1,11 (1,04 – 1,19)	0,003*	1,11 (1,01 – 1,22)	0,030*
Розмір селезінки, см	1,07 (1,04 – 1,1)	<0,001*	1,04 (1,02 – 1,07)	<0,001*	1,07 (1,04 – 1,1)	<0,001*
Термін передлікованості, міс.	1,01 (1,01 – 1,02)	<0,001*	1,01 (1,01 – 1,013)	<0,001*	1,02 (1,01 – 1,02)	<0,001*
<u>Sokal індекс:</u> низький та проміжний vs високий ризик	0,44 (0,24 – 0,79)	0,006*	0,56 (0,35 – 0,9)	0,015*	0,44 (0,24 – 0,81)	0,008*
<u>Hasford індекс</u> низький та проміжний ризик vs високий ризик	0,35 (0,16 – 0,77)	0,009*	0,51 (0,25 – 1,04)	0,065*	0,36 (0,15 – 0,83)	0,017*
<u>EUTOS індекс</u> низький vs високий ризик	0,31 (0,15 – 0,67)	0,003*	0,4 (0,21 – 0,77)	0,007*	0,33 (0,15 – 0,73)	0,007*
<u>ELTS індекс</u> низький vs проміжний та високий ризик	0,5 (0,23 – 0,91)	0,022*	0,65 (0,41 – 1,03)	0,067*	0,51 (0,27 – 0,94)	0,030*
Терапія ІТК, іматиніб vs нілотиніб	8,57 (1,2 – 61,33)	0,032*	3,93 (1,25 – 12,29)	0,019*	7,34 (1,02 – 52,57)	0,047*

Примітка: ІТК – інгібітори тирозинкіназ, ДІ – довірчий інтервал, PFS – виживаність без прогресії, EFS – безпідійна виживаність, OS – загальна виживаність.

Однофакторний регресійний аналіз Кокса виявив вплив на загальну виживаність віку ($p = 0,004$), відсотку базофілів у периферичній крові ($p = 0,030$), терміну попереднього лікування ($p < 0,001$), груп ризику за системами Sokal ($p = 0,008$), Hasford ($p = 0,017$), EUTOS ($p = 0,007$), ELTS ($p = 0,03$) і обраного інгібітора (0,049).

При подальшому аналізі багатофакторних моделей пропорційних інтенсивностей Кокса для вибору найбільш значущих прогностичних факторів щодо досягнення великої молекулярної відповіді, глибокої молеку-

лярної відповіді та загальної виживаності пацієнтів на терапії ІТК були отримані результати, наведені в табл. 6–8.

У результаті багатофакторного регресійного аналізу найбільш значущими ініціальними факторами, що впливали на досягнення великої молекулярної відповіді на терапії ІТК, виявилися кількість бластів у периферичній крові, розмір селезінки з-під краю реберної дуги, тривалість лікування до призначення ІТК, а також вибраний ІТК (табл. 6).

Таблиця 6. Результати багатофакторного регресійного аналізу Кокса для оцінки факторів ризику досягнення великої молекулярної відповіді на терапії ІТК у пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ

Показник	Статистична значущість, <i>p</i>	Відношення ризиків	95 % ДІ
Кількість бластів, %	0,013	0,77	0,63 – 0,95
Розмір селезінки, см	0,040	0,90	0,82 – 0,99
Термін передлікованості, міс.	<0,001	0,87	0,82 – 0,91
Терапія ІТК: іматиніб vs нілотиніб	0,002	0,25	0,10 – 0,59

Примітка: χ^2 моделі = 52,44, $p < 0,001$. ДІ – довірчий інтервал, ІТК – інгібітори тирозинкіназ.

Серед ініціальних факторів, які зумовлювали редукцію пухлинного клону до рівня глибокої молекулярної відповіді, згідно з результатами багатофакторного

регресійного аналізу найбільш значущими були тривалість лікування до призначення ІТК, а також вибраний ІТК (табл. 7).

Таблиця 7. Результати багатофакторного регресійного аналізу Кокса для оцінки факторів ризику досягнення глибокої молекулярної відповіді на терапії ІТК у пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ

Показник	Статистична значущість, <i>p</i>	Відношення ризиків	95 % ДІ
Термін передлікованості, міс.	<0,001	0,87	0,82 – 0,91
Терапія ІТК: іматиніб vs нілотиніб	0,002	0,25	0,10 – 0,59

Примітка: χ^2 моделі = 44,09, $p < 0,001$. ДІ – довірчий інтервал, ІТК – інгібітори тирозинкіназ.

Подібний багатофакторний регресійний аналіз був проведений для виділення найбільш впливових ініціаль-

них факторів, які зумовлюють загальну виживаність пацієнтів, які отримують терапію ІТК. Виявлено, що найбільш

значущими ініціальними факторами були кількість тромбоцитів у периферичній крові на час встановлення діагнозу, наявність спленомегалії та тривалість лікування до

призначення діагнозу. При цьому вид ІТК не визначався як незалежний прогностичний фактор, який обумовлює загальну виживаність пацієнтів (табл. 8).

Таблиця 8. Результати багатофакторного регресійного аналізу Кокса для оцінки факторів, що обумовлюють загальну виживаність пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ, які отримують терапію ІТК

Показник	Статистична значущість, <i>p</i>	Відношення ризиків	95 % ДІ
Кількість тромбоцитів, $10^9/\text{л}$	0,011	1,002	1,000–1,003
Розмір селезінки, см	0,024	1,14	1,02 – 1,28
Термін передлікованості, міс.	<0,001	1,04	1,02 – 1,05

Примітка: χ^2 моделі = 55,89, $p < 0,001$. ДІ – довірчий інтервал.

Ефективність іматинібу і нілотинібу як першої лінії терапії ХМЛ добре вивчена в межах клінічних досліджень [3–5, 13]. Однак дані, отримані в організованих дослідженнях, не завжди відображають результати терапії в реальній клінічній практиці. Багато в чому це пояснюється наявністю в клінічних дослідженнях критеріїв включення–виключення, які забезпечують однорідність групи, але водночас нівелюють особливості локальної когорти, яка може істотно вплинути на ефективність проведеної терапії. У нашому дослідженні систематизовано дані, отримані при тривалій терапії хворих на ХМЛ з використанням іматинібу й нілотинібу, та проаналізовано прогностичне значення ініціальних клініко-лабораторних і демографічних чинників щодо динаміки редукції пухлинного клону та виживаності пацієнтів із ХМЛ.

Результати проведеного дослідження показали більш виражену ефективність нілотинібу порівняно з іматинібом, що узгоджується з результатами багатоцентрових рандомізованих досліджень [13]. При цьому редукція пухлинного клону (досягнення ПЦВ, ВМВ і МВ4) відбувалася глибше і раніше у пацієнтів, які отримували нілотиніб. Кількість випадків прогресії до фази акселерації або бластного кризу, втрати досягнутої відповіді, а також смерті від захворювання, також була нижче в групі пацієнтів, які перебувають на терапії нілотинібом.

За допомогою багатофакторного аналізу чинників, що впливають на досягнення великої молекулярної відповіді і глибокої молекулярної відповіді, показано значимість обраного інгібітора поряд з клініко-лабораторними параметрами, що відображають важкість захворювання (кількістю бластів у периферичній крові, розміром селезінки з-під краю реберної дуги), а також тривалістю попередньої терапії. Разом з тим було доведено, що відмінності в ефективності іматинібу і нілотинібу виражалися тільки в динаміці відповіді, але не в показниках виживаності. Найбільш впливовим чинником як щодо ступеня редукції пухлинного клону, так і відносно ймовірності прогресії, загальної та безпідйної виживаності виявилася тривалість періоду попереднього лікування до початку терапії ІТК.

Заключення. Таким чином, отримані дані свідчать, що вибір ІТК обумовлює швидкість редукції пухлинного клону. Але найбільш впливовим прогностичним маркером серед ініціальних клініко-лабораторних та демографічних показників є термін передлікованості до початку терапії ІТК. Цей показник мінімізує не тільки прогностичний вплив ініціальних клініко-лабораторних показників на ефективність терапії ІТК, а й значення вибору ІТК 1-ї лінії терапії (іматинібу чи нілотинібу), якщо йдеться про прогнозування довгострокових показників ефективності терапії – показників виживаності. Тобто затримання зі своєчасним призначенням терапії ІТК призводить до зниження ефективності терапії іматинібом та нілотинібом, що виражається у зниженні ймовірності досягнення оптимальної відповіді на 12 міс. терапії ІТК, уповільнення редукції пухлинного клону, підви-

щенні вірогідності втрати досягнутої цитогенетичної та молекулярної відповіді та прогресії захворювання.

Автори висловлюють подяку всім лікарям-гематологам, організаторам охорони здоров'я та благодійному фонду пацієнтів "Крапля крові" за допомогу в організації діагностики і моніторингу пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією.

Список використаних джерел

1. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries / V. Hoffmann, M. Baccarani, J. Hasford et al. // *Leukemia*, 2015. – Vol. 29(6). – P. 1336–43.
2. *Pokaznyky diyalnosti gematologichnoyi sluzhby Ukrainy v 2016 rotsi* / V. Novak, Z. Maslyak, S. Klymenko et al. // Lviv : TzOV "ZUKTS", 2017. 44 p. (Ukrainian).
3. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib / M. Deininger, S. O'Brien, F. Guilhot et al. // *Blood*, 2009. – Vol. 114. – P. 1126.
4. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia / B. J. Druker, F. Guilhot, S. O'Brien et al. // *N. Engl. J. Med.*, 2006. – Vol. 355. – P. 2408–17.
5. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial / A. Hochhaus, G. Saglio, T. Hughes et al. // *Leukemia*, 2016. – Vol. 30(5). – P. 1044–54.
6. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia / M. Baccarani, M. Deininger, G. Rosti et al. // *Blood*, 2013. – Vol. 122. – P. 872–84.
7. Chronic myelogenous leukemia, version 1.2015. / S. O'Brien, J. Radich, C. Abboud et al. // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2014. – Vol. 12. – P. 1590–610.
8. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia / M. Pfirrmann, M. Baccarani, S. Saussele et al. // *Leukemia*, 2016. Jan. Vol. 30(1) – P. 48–56.
9. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia / J.E. Sokal, E.B. Cox, M. Baccarani et al. // *Blood*, 1984. Vol. 63(4). – P. 789–99.
10. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa / J. Hasford, M. Pfirrmann, R. Hehlmann et al. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998. Vol. 90(11). – P. 850–8.
11. *Primenenie analiza vyzyvaemosti v zdavoohranenii s ispolzovaniem paketa statisticheskikh program SPSS* / E. Sharashova, K. Holmatova, M. Gorbatovala, A. Grzhybovskiy // *Nauka I zdavoohranenie*, 2017. – Vol. 5. – P. 5–28 (Russian).
12. *Primenenie regressii Koksa v zdavoohranenii s ispolzovaniem paketa statisticheskikh program SPSS* / E. Sharashova, K. Holmatova, M. Gorbatovala, A. Grzhybovskiy // *Nauka I zdavoohranenie*, 2017. – Vol. 6. – P. 5–27 (Russian).
13. Saglio G. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. / Saglio G., Kim D., Issaragrisil S., le Coutre P., Etienne G., Lobo C. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(24):2251–9.
14. Marin D. Assessment of BCR-ABL1 Transcript Levels at 3 Months Is the Only Requirement for Predicting Outcome for Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors. / Marin D., Ibrahim A., Lucas C., Gerrard G., Wang L., Szydlo R. et al. // *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(3): 232–8.
15. Early Response (Molecular and Cytogenetic) and Long-Term Outcomes in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Exploratory Analysis of DASISION 3-Year Data / G. Saglio, H. Kantarjian, N. Shah et al. // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2012. – Vol. 120(21). – P. 1675.
16. Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Based On Early Molecular Response and Factors Associated with Early Response: 4-Year Follow-up Data From Enestnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed Patients) / A. Hochhaus, T. Hughes, G. Saglio et al. // *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2012. – Vol. 120(21). – P. 167.

17. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience / H. Kantarjian, S. O'Brien, E. Jabbour et al. // *Blood*. 2012. Vol. 119(9). – P. 1981–7.

References (Scopus)

- Hoffmann V., Baccarani M., Hasford J., Lindorfer D., Burgstaller S., Sertic D. et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015;29(6):1336–43.
- Novak V., Maslyak Z., Klymenko S., Voytsitskiy Y., Bereketa Y., Prymak S. et al. Pokaznyky diyalnosti gematologichnoyi sluzhby Ukrainy v 2016 rotsi. Lviv: TzOV "ZUKTS"; 2017. 44 p. Ukrainian.
- Deininger M., O'Brien S., Guilhot F., Goldman J., Hochhaus A., Hughes T. et al. International Randomized Study of Interferon Vs ST1571 (IRIS) 8-Year Follow-up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood*. 2009;114:1126.
- Druker B., Guilhot F., O'Brien S., Gathmann I., Kantarjian H., Gattmann N. et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2408–17.
- Hochhaus A., Saglio G., Hughes T., Larson R., Kim D., Issaragrisil S. et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENE-STnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044–54.
- Baccarani M., Deininger M., Rosti G., Hochhaus A., Soverini S., Apperley J. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122:872–84.
- O'Brien S., Radich J., Abboud C., Akhtari M., Altman J., Berman E. et al. Chronic myelogenous leukemia, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:1590–610.
- Pfirschmann M., Baccarani M., Saussele S., Guilhot J., Cervantes F., Ossenkoppele G. et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016 Jan;30(1):48–56.
- Sokal J., Cox E., Baccarani M., Tura S., Gomez G., Robertson J. et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789–99.
- Hasford J., Pfirschmann M., Hehlmann R., Allan N., Baccarani M., Kluin-Nelemans J. et al. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. A new prognostic score for survival of patients

with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850–8.

- Sharashova E., Holmatova K., Gorbatova M., Grzhybovskiy A. Primenenie analiza vyzyvaemosti v zdavoohranenii s ispolzovaniem paketa statisticheskikh program SPSS. *Nauka I zdavoohranenie*. 2017;5:5–28. Russian.
- Sharashova E., Holmatova K., Gorbatova M., Grzhybovskiy A. Primenenie regressii Koks v zdavoohranenii s ispolzovaniem paketa statisticheskikh program SPSS. *Nauka I zdavoohranenie*. 2017;6:5–27. Russian.
- Saglio G., Kim D., Issaragrisil S., Coutre P., Etienne G., Lobo C. et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362(24):2251–9.
- Marin D., Ibrahim A., Lucas C., Gerrard G., Wang L., Szydlo R. et al. Assessment of BCR-ABL1 Transcript Levels at 3 Months Is the Only Requirement for Predicting Outcome for Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30(3): 232–8.
- Saglio G., Kantarjian H., Shah N., Jabbour E., Quintas-Cardama A., Steegmann J. et al. Early Response (Molecular and Cytogenetic) and Long-Term Outcomes in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Exploratory Analysis of DASISION 3-Year Data. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012;120(21):1675.
- Hochhaus A., Hughes T., Saglio G., Guilhot F., Al-Ali H., Rostiet G. et al. Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Based On Early Molecular Response and Factors Associated with Early Response: 4-Year Follow-up Data From Enestnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed Patients). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012;120(21):167.
- Kantarjian H., O'Brien S., Jabbour E., Garcia-Manero G., Quintas-Cardama A., Shan J. et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981–7.

Надійшла до редколегії 26.03.2018

Отримано виправлений варіант 30.04.2018

Підписано до друку 30.04.2018

Received in the editorial 26.03.2018

Received a revised version on 30.04.2018

Signed in the press on 30.04.2018

И. Дмитренко, канд. биол. наук, И. Дягиль, д-р мед. наук, Ж. Минченко, д-р биол. наук, З. Мартина, канд. мед. наук, В. Федоренко, канд. мед. наук, Т. Шляхтиченко, канд. мед. наук, В. Шолойко, канд. биол. наук, Е. Дмитренко, канд. биол. наук, Государственное учреждение "Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины", Киев, Украина

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ В УКРАИНСКОМ КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ

Проведено сравнение динамики редукции BCR/ABL-положительного клона у пациентов с хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ) при длительной терапии иматинибом (ИМ) и нилотинибом (НИ), а также сформирован комплекс инициальных прогностических факторов, влияющих на редукцию лейкоэмического клона и продолжительность жизни больных ХМЛ. Из общей когорты 1095 больных ХМЛ, обследованных за период 2002–2018 гг., у 937 пациентов на терапии ИМ и 72 пациентов на терапии НИ оценена эффективность терапии по уровню экспрессии гена BCR/ABL1 и показателям выживаемости. Для определения прогностических факторов, ассоциированных с лучшим ответом на терапию и выживаемостью, использован метод регрессии Кокса.

На 12 мес. терапии процент пациентов, достигших редукции опухолевого клона до уровня большого молекулярного ответа (БМО), был существенно выше в группе пациентов, получавших НИ, чем в группе пациентов на терапии ИМ (61,0 % vs 23,7 %, $p < 0,001$). На 24 мес. терапии снижение уровня экспрессии гена BCR/ABL1 до уровня глубокого молекулярного ответа (МО4) регистрировалось у 38,3 % пациентов, получавших НИ, и только в 12,4 % пациентов, лечившихся ИМ ($p < 0,001$). Медиана времени достижения БМО и МО4 была меньше у пациентов, получавших НИ, по сравнению с пациентами на ИМ ($p < 0,001$). Доказано, что различия в эффективности ИМ и НИ выражались только в динамике ответов, но не в показателях выживаемости. Наиболее влиятельным фактором прогрессии, общей и бессобытийной выживаемости оказалась продолжительность периода лечения до начала терапии ИМ и НИ.

Нилотиниб обуславливает глубокую и быструю редукцию опухолевого клона, однако задержка со своевременным назначением терапии ингибиторами тирозинкиназ приводит к снижению эффективности терапии как иматинибом, так и нилотинибом.

Ключевые слова: ХМЛ, ингибиторы тирозинкиназ, длительность предлеченности, эффективность терапии.

I. Dmytrenko, Ph. D., I. Dyagil, M. D., Zh. Minchenko, D. Sci., Z. Martina, Ph. D., V. Fedorenko, Ph. D., T. Shlyakhtychenko, Ph. D., V. Sholoyko, Ph. D., O. Dmytrenko, Ph. D., State institution "National Scientific Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

PROGNOSTIC FACTORS OF THE TYROSINKINASE INHIBITORS THERAPY RESPONSE IN UKRAINIAN COHORT OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

To compare the dynamics of BCR/ABL-positive clone reduction in patients with chronic myeloid leukemia (CML) during long-term treatment with imatinib (IM) and nilotinib (NI) and to make a complex of initial prognostic factors that influence the reduction of leukemic clone and survival in CML patients.

The therapy efficacy by the level of BCR/ABL1 gene expression and survival rates was evaluated in 937 patients on IM and 72 patients on NI therapy from the total 1095 CML patients cohort examined during the period 2002–2018 years. The Cox regression was used to determine the prognostic factors associated with the best response to therapy and survival.

At 12 months of therapy the rate of patients who achieved reduction of tumor clone to the level of major molecular response (MMR) was significantly higher in the group of patients on NI than in the group of patients on IM (61.0 % vs 23.7 %, $p < 0.001$). At 24 months of therapy the reduction of BCR/ABL1 gene expression to the level of deep molecular response (MR4) was revealed in 38.3 % of NI patients and only 12.4 % of IM patients ($p < 0.001$). The median of the time to MMR and MR4 was less in patients treated with NI in comparison with patients with IM ($p < 0.001$). It was proved that differences in the efficiency of IM and NI referred only to the dynamics of responses, but not to survival rate. The most significant factor of progression, overall and event free survival was the duration of the period between diagnosis and the initiation of IM and NI therapy.

Nilotinib causes deep and rapid reduction of the tumor clone. However, the delay with the timely appointment of tyrosinekinases inhibitors leads to decline of efficiency imatinib as well as nilotinib.

Key words: CML, tyrosine kinases inhibitors, pretreatment, therapy efficiency.