

O. Yu. Mishcheniuk, S. V. Klymenko

## The rate of G20210A allele of prothrombin in patients with Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms

State Institution "National Research Center for Radiation Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

**Introduction.** The study focused on the role of G20210A allele of prothrombin in the development of thrombotic complications in patients with Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms (Ph-negative CMPN), i.e. essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV), idiopathic myelofibrosis (IMF), and transient myeloproliferative reactions (TMR).

**Aim.** To measure the rate of G20210A allele of prothrombin and its predictive value in the development of thromboses in patients with Ph-negative CMPN.

**Materials.** There were examined the clinical, molecular and genetic parameters of 142 patients with Ph-negative CMPN (63 with PV, 43 with ET, 36 with IMF) and 156 patients with transient myeloproliferative reactions (TMR).

**Results.** The mutation was detected in 3 (2.09%) of 142 patients with Ph-negative CMPN. The prevalence of prothrombin mutation at ET was higher in the patients with thrombosis in the history than that in the patients who had no thrombotic complications (2 of 6 vs. 0 of 37,  $p=0.02$ ). The rate of G20210A allele of prothrombin in the patients who suffered from IMF complicated by thrombosis did not differ from that in the patients without thrombosis (1 of 7 vs. 0 of 29,  $p=0.19$ ). The mutation of prothrombin gene was not found in the group of 64 patients with PV. The mutant allele of was detected in 8 (5.1%) individuals with TMR. The prevalence of the mutant allele was higher in TMR patients with thrombosis than that in the patients who had no thromboses (4 of 30 vs. 4 of 126,  $p=0.027$ ). The carriers with G20210A allele of prothrombin are under the risk of having thrombosis by 4.1 much (95% CI=1.09-15.33,  $p<0.05$ ) in the group of patients with TMR than that in the other groups.

**Conclusion.** The rate of G20210A allele of prothrombin in the patients with ET and thrombosis is higher as compared to that in the patients who had no thrombotic episodes in the history. There was not found any association between the carriage of prothrombotic allele and thrombosis in the history of the patients with PV and IMF. The carriage of the mutation of G20210A allele of prothrombin increases the risk of thrombosis in patients with TMR.

**Key words:** Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms, risk factor for thrombosis, G20210A allele of prothrombin.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

Т.П. Перехрестенко<sup>1</sup>, І.С. Дягіль<sup>2</sup>, Н.М. Третьак<sup>1</sup>,  
І.В. Дмитренко<sup>2</sup>

### ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЕЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ ІМАТИНІБОМ

<sup>1</sup> ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

<sup>2</sup> ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»

**Вступ.** Визначення рівня відповіді на терапію інгібіторами тирозинкінази у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) згідно зі встановленими міжнародними рекомендаціями

є важливим для оцінки ефективності терапії та при необхідності своєчасної корекції лікувальної тактики.

Мета. Оцінити ефективність терапії іматинібом хворих на ХМЛ.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 184 хворих на ХМЛ у хронічній фазі захворювання. Застосовувались клінічні, цитогенетичні, молекулярно-генетичні методи дослідження. Ефективність лікування оцінювалася через 6, 12, 18 міс. терапії іматинібом.

Результати. Отримані дані свідчать, що оптимальна відповідь на лікування при моніторингу на 12 міс. терапії отримана менше ніж у 35 % хворих, субоптимальна відповідь – близько у 26 %, неефективність терапії – у 39 % пацієнтів. При субоптимальній відповіді на 12 міс. лікування повну цитогенетичну відповідь на 18 міс. терапії отримують близько 27 % хворих, а незадовільну цитогенетичну відповідь – майже 65 %.

Висновок. Отримані дані підтверджують той факт, що рання відповідь на терапію інгібіторами тирозинкінази хворих на ХМЛ корелює з кращими результатами, а пацієнти з субоптимальною відповіддю мають гірший прогноз порівняно з хворими, що отримали оптимальну відповідь на лікування.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, іматиніб, оптимальна відповідь, субоптимальна відповідь, неефективність терапії.

### ВСТУП

Поява якісно нового класу препаратів – інгібіторів BCR-ABL тирозинкінази (TKI) відкрила новий етап у лікуванні пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ). Першим препаратом патогенетично спрямованої терапії став іматиніб мезелат. Він був схвалений до застосування у травні 2001 року the Food and Drug Administration (FDA, США) для лікування пацієнтів у хронічній фазі захворювання після невдач інтерферонотерапії та у фазах акселерації і бластної кризи. У грудні 2002 р. іматиніб був затверджений в якості препарату першої лінії терапії, що дозволило отримати повну цитогенетичну ремісію у 65-85 % хворих на ХМЛ. Більш того, у частини з них досягнуто велику та повну молекулярну відповіді. Показники виживаності без прогресії вдалося збільшити до 93 % [1].

Однак, незважаючи на успіхи іматинібу при лікуванні ХМЛ, частина пацієнтів відповідає на терапію неадекватно. Приблизно 30 % пацієнтів у хронічній фазі захворювання, котрі отримували іматиніб в якості першої лінії терапії, не досягли повної цитогенетичної відповіді протягом 1 року лікування. Крім того, приблизно у 10 % хворих виникає рецидив у 5-річний період спостереження, включаючи 10 % пацієнтів з повною цитогенетичною відповіддю [1]. Найбільший відсоток рецидивів/резистентності спостерігається у пацієнтів у прогресуючих стадіях хвороби. Первинна та вторинна резистентність зустрічається, за даними різних авторів, від 4-20 % хворих у хронічній фазі захворювання до 60-93 % у фазі акселерації та бластної кризи. Численні дослідження доводять, що рання відповідь на лікування корелює з кращими результатами [2, 3]. Визначені критерії отримання оптимальної, субоптимальної відповідей на лікування та неефективності терапії (The European LeukemiaNet (ELN), 2010 р.). Експертами ELN визначено, що пацієнти з субоптимальною відповіддю на лікування ще можуть отримати ефект від продовження терапії іматинібом, однак розраховувати на довготривалий позитивний результат навряд чи потрібно. Такі хворі стають претендентами для проведення іншої терапії. Результати недавніх досліджень підтверджують, що пацієнти з субоптимальною відповіддю мають гірший прогноз у порівнянні з пацієнтами, які досягли оптимальної відповіді на лікування [5, 6]. Численні дослідження показують, що край важливим для отримання ефективності лікування є темп редукції пухлинних клітин.

Досягнення повної гематологічної, цитогенетичної, великої молекулярної ремісії (згідно зі встановленими критеріями отримання оптимальної відповіді) значно знижує ризик прогресії хвороби [7]. Припускається, що швидке зменшення кількості лейкоемічних клітин зменшує імовірність появи клітин з клональною еволюцією.

Мета нашої роботи - оцінити ефективність терапії іматинібом хворих на ХМЛ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідь на терапію вивчалася у 184 хворих на ХМЛ, що знаходились у хронічній фазі захворювання та отримували лікування іматинібом. Розподіл хворих за статтю представлено на рисунок. Середній вік пацієнтів складав  $48,1 \pm 0,6$  років (коливання від 19 до 78 років).

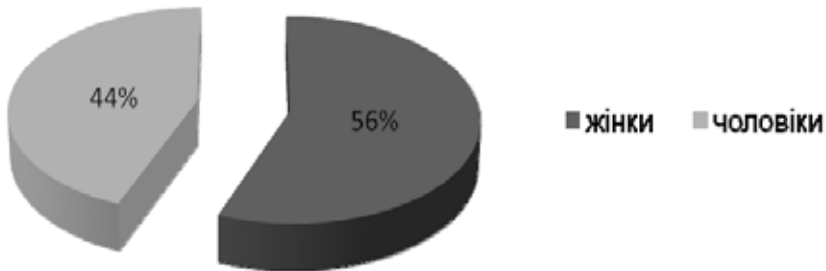


Рис. Розподіл за статтю хворих на ХМЛ

Клініко-лабораторні, цитогенетичні та/або молекулярно-генетичні дані визначали на момент первинної діагностики ХМЛ до початку специфічного лікування та під час лікування іматинібом для моніторингу ефективності терапії. Цитогенетичні дослідження включали вивчення каріотипу у хворих на ХМЛ, визначення Рн-позитивного клону методом диференційного забарвлення хромосом клітин кісткового мозку (стандартне цитогенетичне дослідження). Метод флуоресцентної *in situ* гібридизації хромосом (FISH) проводили у разі неможливості виконання попереднього дослідження.

Критерієм цитогенетичної відповіді (ЦВ) була кількість залишкових Рн-позитивних клітин (згідно з рекомендаціями ELN, 2010): повна цитогенетична відповідь (ПЦВ) – 0 %, часткова цитогенетична відповідь (ЧЦВ) – 1-35 %, відсутність цитогенетичної відповіді – більше 95 %.

Застосовували критерії відповіді на терапію згідно з рекомендаціями ELN, 2010 р. (табл. 1).

Таблиця 1

Визначення рівня відповіді на терапію іматинібом

Тривалість терапії ТКІ	Оптимальна відповідь	Субоптимальна відповідь	Неефективність терапії
6 місяців	мінімум ЧЦВ	менше ніж ЧЦВ	немає цитогенетичної відповіді
12 місяців	ПЦВ	ЧЦВ	менше ніж ЧЦВ
18 місяців	Повна молекулярна відповідь (ПМолВ)	менше ніж ПмолВ	менше ніж ПЦВ

## ГЕМАТОЛОГІЯ

Після 18 місяців лікування цитогенетичну відповідь оцінювали за двома показниками:  $Ph+ = 0\%$  та  $Ph+ > 0\%$ . Досягнення повної гематологічної відповіді підтверджували наступні критерії: лейкоцити – менше 10 Г/л, тромбоцити – менше 450 Г/л, відсутність незрілих гранулоцитів, менше ніж 5 % базофілів у периферичній крові, нормальні розміри селезінки.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідь на терапію ТК1 оцінювали через 6, 12, 18 місяців (табл. 2).

Таблиця 2

Оцінка відповіді на терапію іматинібом хворих на ХМЛ

Рівень відповіді	Через 6 міс. терапії, %	Через 12 міс. терапії, %	Через 18 міс. терапії, %	
			$Ph+ = 0\%$	$Ph+ > 0\%$
Оптимальна відповідь	47,6±2,4	34,5±2,3	89,5±2,5	4,6±1,7
Субоптимальна відповідь	44,4±2,3	26,3±2,1	26,7 ±4,1	64,7±4,4
Неефективність терапії	8,0±1,3	39,2±2,3	2,9 ±1,3	93,1±1,9

Оптимальну відповідь через 6 місяців лікування ТК1 1-го покоління досягнуто майже у 48 % хворих, субоптимальну приблизно у 44 % пацієнтів, неефективність лікування констатовано у 8 %. При моніторингу на 12 міс. лікування оптимальну відповідь досягли 34,5 % хворих на ХМЛ. Серед цих пацієнтів на 18 міс. терапії ПЦВ досягнуто у 89,5 %, незадовільна відповідь констатована у 4,6 %.

Субоптимальну відповідь при моніторингу ефективності лікування на 12 міс. констатовано приблизно у 26 %. Серед них на 18 міс. терапії у 26,7 % досягнуто ПЦВ, у 64,7 % – не отримано очікуваного результату –  $Ph+ > 0\%$ .

Неефективність терапії виявлена у 39,2 % хворих на 12 міс. терапії. Серед них при вивченні рівня відповіді на лікування через 18 міс. прийому іматинібуму тільки у 2,9% досягнуто ПЦВ, у решти – 93,1 % – визнана незадовільна відповідь ( $Ph+ > 0\%$ ).

Отримані дані свідчать, що оптимальна відповідь на лікування при моніторингу ефективності терапії на 12 міс. отримана менше ніж у 35 % хворих, субоптимальна відповідь – близько у 26 %, неефективність терапії – у 39 % пацієнтів. Важливим є узгодження наших даних з результатами світових досліджень: отримання субоптимальної відповіді на терапію є передвісником незадовільної відповіді у подальшому. За нашими даними при субоптимальній відповіді на 12 міс. лікування повну цитогенетичну відповідь на 18 міс. терапії отримують близько 27 % хворих, а незадовільну ЦВ – майже 65 %. Це підтверджує той факт, що рання відповідь на терапію корелює з кращими результатами, а пацієнти з субоптимальною відповіддю мають гірший прогноз порівняно з хворими, що отримали оптимальну відповідь на лікування.

### ВИСНОВКИ

Вивчення ефективності лікування хворих із ХМЛ виявило значний відсоток пацієнтів із незадовільною відповіддю на лікування (65,5 % хворих). Такі дані свідчать про актуальність дослідження проблеми резистентності до терапії ТК1 та необхідність подальшого вивчення механізму нечутливості ХМЛ до дії препаратів патогенетично спрямованої дії.

## Література

1. Jabbour E., Cortes J.E., Kantarjian H.M. et al. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? *Mayo Clin. Proc.* 2009, 84 (2): 161-169.
2. Hanfstein B., Muller M., Erben P. et al. The prognostic significance of molecular, cytogenetic and hematologic response landmarks after 3 months of imatinib in the upfront treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* 2011, 96 (s2).
3. Gugliotta G., Castagnetti F., Palandri F. et al. Long term outcome of chronic myeloid leukemia elderly patients treated frontline with imatinib. A survey by the Gimema CML WP. *Haematologica.* 2011, 96 (s2).
4. Zhang W.W., Cortes J.E., Yao H. et al. Predictors of primary imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia are distinct from those in secondary imatinib resistance. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27 (22): 3642-3649.
5. Giles F.J. New directions in the treatment of imatinib failure and/or resistance. *Semin. Hematol.* 2009, 46 (3): S27-S33.
6. Russo D., Martinelli G., Malagola M. et al. Intermittent imatinib treatment in Ph+CML elderly patients in stable complete cytogenetic response. *Haematologica.* 2012, 97 (s1): 73-74.
7. Дягиль И.С. Субоптимальный ответ при лечении иматинибом ХМЛ как критерий риска развития резистентности. *Укр. журнал гематології та трансфузіології.* 2009, 4 (9): 27-29.

Т.П. Перехрестенко, И.С. Дягиль, Н.Н. Третьак,  
И.В. Дмитренко

## Изучение эффективности лечения больных хронической миелоидной лейкемией иматинибом

ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»,  
ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН  
Украины»

**Введение.** Определение уровня ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы у больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) согласно установленным международным рекомендациям является важным для оценки эффективности лечения и при необходимости своевременной коррекции лечебной тактики.

**Цель.** Оценить эффективность терапии иматинибом больных ХМЛ.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 184 больных ХМЛ в хронической фазе заболевания. Применялись клинические, цитогенетические, молекулярно-генетические методы исследования.

**Результаты.** Полученные данные свидетельствуют, что оптимальный ответ на лечение при мониторинге на 12 мес. терапии получен менее чем у 35 % больных, субоптимальный ответ - у 26 %, неэффективность терапии - у 39 % пациентов. При субоптимальном ответе на 12 мес. лечения полный цитогенетический ответ на 18 мес. терапии получили около 27 % больных, а неудовлетворительный цитогенетический ответ - почти 65 %.

**Выводы.** Полученные данные подтверждают, что ранний ответ на терапию коррелирует с лучшими результатами, а пациенты с субоптимальным ответом имеют худший прогноз по

сравнению с больными, достигшими оптимальный ответ на лечение.

Ключевые слова: хроническая миелоидная лейкемия, иматиниб, оптимальный ответ, субоптимальный ответ, неэффективность терапии.

T.P. Perekhrestenko, I.S. Diahil', N. M. Tretiak, I.V. Dmytrenko

## Studying imatinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia

SI «Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine»  
SI «National Research Centre for Radiation Medicine  
of NAMS of Ukraine»

**Introduction.** Determining the level of response to tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy in patients with chronic myeloid leukemia (CML) according to the established international guidelines is actual for assessing the effectiveness of therapy and, if necessary, timely correction of the treatment policy.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of imatinib therapy in patients with CML.

**Materials and methods.** The study included 184 patients with CML in the chronic phase of the disease. There were used clinical, cytogenetic and molecular-genetic methods. The efficiency of the treatment was evaluated after 6, 12, 18 months of the therapy.

**Results.** Was evaluated after 6, 12, 18 months of therapy. The obtained data show the optimal response to the treatment when monitoring during 12 months to be received less than 35 % of patients, suboptimal response - about 26 % of patients, treatment failure - in 39 % of patients. At suboptimal response during 12 months of the treatment about 27 % of patients receive the complete cytogenetic response during 18 months, and 65 % of patients receive the unsatisfactory response.

**Conclusion.** The obtained data confirm the fact that the early response to TKI therapy of patients with CML shows better results than those in the patients with suboptimal response.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, imatinib, optimal response, suboptimal response, treatment failure.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

А.П. Рибальська, О.А. Мельник, Л.М. Немировська,  
Н.К. Скачкова, О.О. Федоровська

## ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ Й ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ХВОРИХ НА ГОСТРУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ ТА РИЗИК РОЗВИТКУ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ. Повідомлення 2

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

**Вступ.** Хіміотерапія та імунодефіцитний стан у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) підсилюють ризик розвитку інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ). Своєчасна ідентифікація збудників та адекватна тактика етіотропного лікування здатні вплинути на життя хворого.

**Мета.** Визначити мікробіологічні та імунологічні критерії для прогнозування ІЗУ у хворих на ГМЛ.