

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ІНГІБІТОРАМИ ТИРОЗИНКІНАЗИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ПОПЕРЕДНЄ ЛІКУВАННЯ МІЄЛОСАНОМ

Т.П. Перехрестенко

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ

Резюме. Мета – визначити роль попереднього застосування мієлосану у формуванні відповіді на терапію інгібіторами тирозинкінази (ІТК) хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) та оцінити ефективність лікування в залежності від тривалості попереднього застосування даного препарату.

Матеріали та методи. Проведено оцінку відповіді на терапію імаїнібом 87 пацієнтів, що отримували попереднє лікування мієлосаном. Застосовували критерії відповіді на терапію згідно з рекомендаціями *European LeuketiaNet* (update 2010).

Результати. Показано, що попереднє застосування мієлосану у хворих на ХМЛ значно погіршує результати терапії ІТК, більше ніж 80% пацієнтів практично не реагують на дію препаратів таргетної дії. Результати досліджень демонструють, що через 6 та 12 міс. лікування ІТК відповідь не залежить, від терміну «передлікованості» мієлосаном. Починаючи з 18 міс. така залежність з \square являється та зберігається через 24 та 36 міс. лікування. Виходячи з отриманих даних, можна передбачити, що пацієнти, що лікувалися більше 43 міс. мієлосаном, отримають незадовільну відповідь на лікування ІТК, а ті, які приймали мієлосан до 23 міс. ще можуть отримати позитивний результат від терапії, хоча відсоток таких хворих незначний.

Висновки. Застосування мієлосану до призначення ІТК є одним із факторів, що значно погіршують результати терапії препаратами цілеспрямованої дії і можуть бути причиною резистентності. Показано, що через 18, 24 та 36 міс. терапії ІТК спостерігається зв'язок між тривалістю попереднього застосування мієлосану та відповіддю на лікування. Результати досліджень необхідно враховувати при виборі тактики подальшої терапії після лікування мієлосаном.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, інгібітори тирозинкінази, мієлосан, ефективність терапії.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОСАНОМ

Т.П. Перехрестенко

ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», Киев

Резюме. *Цель – определить роль предшествующего применения миелосана в формировании ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) больных хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ) и оценить эффективность лечения в зависимости от продолжительности предыдущего применения данного препарата.*

Материалы и методы. *Проведена оценка ответа на терапию иматинибом 87 пациентов, получавших предшествующее лечение миелосаном. Применяли критерии ответа на терапию согласно рекомендациям European LeukemiaNet (update 2010).*

Результаты. *Показано, что предварительное применение миелосана у больных ХМЛ значительно ухудшает результаты терапии ИТК, более 80% пациентов практически не реагируют на действие препаратов таргетного действия. Результаты исследований показывают, что через 6 и 12 мес. лечения ИТК ответ не зависит от срока «предлеченности» миелосаном. Начиная с 18 мес. такая зависимость появляется и сохраняется через 24 и 36 мес. лечения. Исходя из полученных данных, можно предположить, что пациенты, которые лечились более 43 мес. миелосаном, получают неудовлетворительный ответ на лечение ИТК, а те, которые принимали миелосан до 23 мес. еще могут получить положительный результат от терапии, хотя процент таких больных незначительный.*

Выводы. *Применение миелосана до назначения ИТК является одним из факторов, значительно ухудшающих результаты терапии препаратами целенаправленного действия и могут быть причиной резистентности. Показано, что через 18, 24, 36 мес. терапии ИТК наблюдается связь между продолжительностью предшествующего применения миелосана и ответом на лечение. Результаты исследований необходимо учитывать при выборе тактики дальнейшей терапии после лечения миелосаном.*

Ключевые слова: *хроническая миелоидная лейкемия, ингибиторы тирозинкиназы, миелосан, эффективность терапии.*

ANALYSIS OF THE TREATMENT EFFECTIVENESS OF TYROSINE KINASE INHIBITORS IN THE PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WHO RECEIVED PREVIOUS TREATMENT WITH BUSULFAN

T.P. Perekhrestenko

SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Summary. *Aim – to determine the role of the previous application of busulfan in shaping responses to tyrosine kinase inhibitors (TKI) therapy in patients with chronic*

myeloid leukemia (CML) and to evaluate the effectiveness of treatment, depending on the length of the previous use of the busulfan.

Materials and methods. Evaluation of response of 87 patients to imatinib therapy who received previous treatment with busulfan. The criteria of response to therapy according to the recommendations of the European LeukemiaNet were used (update 2010).

Results. It is shown that the previous application of busulfan in patients with CML significantly affects the results of TKI therapy, more than 80% of patients do not respond to the effect of targeted drugs. The research results show that after 6 and 12 months of TKI treatment the response doesn't depend on the duration of pretreatment with busulfan. Since 18 months this dependence appears and continues till 24 and 36 months of treatment. Based on the data, we can predict that patients treated more than 43 months with busulfan receive a poor response to TKI treatment and those who took busulfan for 23 months can still get a positive result from the therapy, although the percentage of such patients is negligible

Conclusions. Using busulfan before appointment TKI is one of the factors that worsen the results of therapy by drugs with purposeful action and can cause resistance. It is shown that in 18, 24 and 36 months of TKI therapy there is an association between the duration of prior use of busulfan and response to treatment. The research results should be considered when choosing the tactics for subsequent therapies after treatment with busulfan

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, busulfan, effectiveness of therapy.

Лікування хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) із застосуванням інгібіторів тирозинкінази (ІТК) дозволяє отримати повну цитогенетичну та велику молекулярну відповіді у значної кількості пацієнтів. Проте залишається частина хворих, яким не вдається досягти очікуваної оптимальної відповіді на терапію ІТК. У таких пацієнтів констатується субоптимальна відповідь та неефективність терапії. На сьогоднішній день відомо, що від темпу редукції лейкемічних клітин залежить подальша відповідь на терапію [5, 7]. Чим раніше досягнуто позитивну відповідь на лікування, тим стійкішими і глибшими будуть показники цитогенетичної та молекулярної відповіді в майбутньому, що забезпечує тривалу вільну від прогресії та подій виживаність. Причини резистентності до терапії ІТК різноманітні та на сьогоднішній день остаточно не визначені. Значна увага приділяється вивченню молекулярно-генетичних чинників нечутливості пухлинних клітин, експресії генів множинної резистентності, порушень апоптозу, проліферативної активності клітин тощо. Слід зазначити, що результати терапії у нашій країні відрізняються від більшості розвинених держав, що може бути пов'язано з тривалим попереднім лікуванням препаратами інших груп, перервами в терапії через дефіцит ІТК, порушенням комплаєнтності. Вплив так званої «передлікованості», а також комплаєнтності на ефективність терапії ІТК

продемонстровано нами у попередніх публікаціях [2, 4, 8]. Про негативну роль мієлосану (бусульфану) у формуванні цитогенетичної відповіді на терапію ІТК 1-го покоління іматинібом ми зазначали разом з іноземними колегами у тезах збірника ASH 2011 [6]. Іншими дослідниками також зазначено несприятливий вплив «передлікованості» даним препаратом на формування відповіді на терапію іматинібом [1, 3]. Однак, вивчення ролі попереднього застосування мієлосану в досягненні оптимальної, субоптимальної відповіді та невдачі у лікуванні, а також вплив тривалості передлікованості мієлосаном на ефективність терапії ІТК не проводилося.

Метою нашої роботи було визначити роль попереднього застосування мієлосану у формуванні відповіді на терапію ІТК хворих на ХМЛ та оцінити ефективність лікування в залежності від тривалості попереднього застосування даного препарату.

Матеріали і методи досліджень. Проведено оцінку відповіді на терапію іматинібом 87 пацієнтів, що отримували попереднє лікування мієлосаном. Вік хворих коливався від 25 до 82 років. Серед обстежених було 50 жінок та 37 чоловіків.

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 Ph-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 Ph-позитивних клітин (згідно з рекомендаціями European LeukemiaNet (ELN), update 2010): повна цитогенетична відповідь (ПЦВ) – 0%, часткова цитогенетична відповідь (ЧЦВ) – 1-35%, відсутність цитогенетичної відповіді (неефективність терапії) – більше 95%. Велика цитогенетична відповідь (ВЦВ) включала ПЦВ і ЧЦВ та складала 0-35% Ph-хромосом, мала та мінімальна цитогенетичні відповіді – дорівнювали 36-65% та 66-95% Ph⁺-клітин відповідно, відсутністю відповіді вважалася наявність Ph⁺ > 95%. Використовували критерії відповіді на терапію згідно з рекомендаціями ELN, update 2010, з визначенням оптимальної, субоптимальної відповідей та неефективності терапії (табл. 1).

Досягнення повної гематологічної відповіді підтверджували наступні критерії: лейкоцити – нижче за $10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – нижче за $450 \times 10^9/\text{л}$, відсутність незрілих гранулоцитів, менше ніж 5% базофілів у периферичній крові, нормальні розміри селезінки.

Визначення рівня відповіді на терапію іматинібом

Тривалість терапії ТКІ	Оптимальна відповідь	Субоптимальна відповідь	Неефективність терапії
6 міс.	мінімум ЧЦВ	менше ніж ЧЦВ	немає цитогенетичної відповіді
12 міс.	ПЦВ	ЧЦВ	менше ніж ЧЦВ
18 міс.	повна молекулярна відповідь	менше ніж повна молекулярна відповідь	менше ніж ПЦВ

Достовірність розбіжностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Значущими вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Відповідь на терапію іматинібом оцінювали через 6, 12, 18, 24, 30, 36 міс. прийому ТКІ. Після 18 міс. лікування цитогенетичну відповідь оцінювали за двома показниками: $Rh^+ = 0\%$ та $Rh^+ > 0\%$.

Результати досліджень свідчать, що серед 87 пацієнтів на ХМЛ, що лікувалися попередньо міслосаном, оптимальну відповідь на 6-й міс. лікування іматинібом було досягнуто у 25 хворих, що склало майже 29%, субоптимальну – у 48 пацієнтів, а це близько 55%, неефективність терапії констатовано у 14 пацієнтів (табл. 2). Через 12 міс. терапії кількість хворих, що мали оптимальну відповідь на 6 міс. терапії зменшилася, тільки 15 пацієнтів досягли очікуваної відповіді з відсутністю Rh^+ хромосом. Проте чітко зросло число хворих з неефективністю терапії, їх кількість склала 55, що дорівнювало 63% (табл. 2).

Оцінка відповіді на терапію іматинібом у хворих на ХМЛ

Термін моніторингу	Оптимальна відповідь, %	Субоптимальна відповідь, %	Неефективність терапії, %
6 міс.	28,7 ± 4,9	55,2 ± 5,3	16,1 ± 3,9
12 міс.	17,2 ± 4,0	19,5 ± 4,3	63,2 ± 5,2

У подальшому, при моніторингу на 18-й міс. лікування іматинібом, спостерігали ідентичні до 12-го міс. дані щодо отримання оптимальної та незадовільної відповіді. Оцінка ефективності терапії через 24, 30 та 36 міс.

показала аналогічні результати: відсоток хворих на ХМЛ, у яких відновився Ph-негативний гемопоєз, тобто при цитогенетичному дослідженні Ph хромосома не виявлялася, був значно меншим (практично в 5 разів) порівняно з кількістю пацієнтів, у яких констатовано неефективність терапії (табл. 3).

Таблиця 3

Оцінка відповіді на терапію імаїнібом у хворих на ХМЛ

Термін моніторингу	Ph = 0,%	Ph > 0,%
12 міс.	17,2 ± 4,0	82,8 ± 4,0
18 міс.	17,2 ± 4,0	82,8 ± 4,0
24 міс.	16,1 ± 3,9	83,9 ± 3,9
30 міс.	14,9 ± 3,8	85,1 ± 3,8
36 міс.	17,2 ± 4,0	82,8 ± 4,0

ВЦВ на 18-й міс. лікування досягли 35 хворих, що склало (40,2 ± 5,3)%, малу та мінімальну відповідь – 47 пацієнтів, що дорівнює (54,0 ± 5,3)%, відсутність відповіді констатовано у 5 хворих ((5,7 ± 2,5)%). Через 24 міс. лікування ІТК ВЦВ мали 30 пацієнтів ((34,5 ± 5,1)%), малу і мінімальну отримав 51 хворий ((58,6 ± 5,3)%), відсутність відповіді спостерігали у 6 пацієнтів, що складало (6,9 ± 2,7)%. За три роки лікування ВЦВ досягнута 32 хворими ((36,8 ± 5,2)%), мала та мінімальна – 50 пацієнтами ((57,5 ± 5,3)%) та не спостерігали цитогенетичної відповіді у 5 хворих ((5,7 ± 2,5)%).

Отримані дані свідчать про негативний вплив попереднього застосування мієлосану у хворих на ХМЛ, які в подальшому були переведені на лікування ІТК, на формування відповіді до терапії. Слід зазначити, що оцінка ефективності терапії у 12 хворих, які приймали ІТК 2-го покоління нілотиніб після «передлікованості» мієлосаном, показала цілковиту неефективність терапії в усіх хворих.

Отже, нами чітко показано, що так звана «передлікованість» пацієнтів на ХМЛ мієлосаном значно погіршує результати терапії ІТК, більше ніж 80% пацієнтів практично не реагують на дію препаратів таргетної дії. Такі дані повинні враховуватися гематологами під час прийняття рішення чи призначити хворому мієлосан, чи утриматися від лікування даним препаратом, оскільки в першому випадку ми практично прирікаємо хворого на подальшу безперспективність лікування, навіть із застосуванням ІТК та аlogenної трансплантації стовбурових клітин. Мієлосан – це біфункціональний алкілюючий препарат з групи

алкілсульфонатів (ефірів дісульфонових кислот), котрий має сильну канцерогенну і мутагенну дію. Він чинить пригнічуючу дію на мієлоїдну тканину, вибірково пригнічує гранулоцитопоез (переважно зменшує кількість незрілих гранулоцитів). Основними побічними діями препарату є лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, аменорея, гіперпігментація, Аддісона-подібний синдром, атрофія яєчків у чоловіків, стерильність, вади розвитку плоду навіть при призначенні у III триместрі, ушкодження епітеліальних клітин майже всіх органів, фіброз легень. Застосування мієлосану приблизно у 60–70% випадків нормалізує клітинний склад крові. Тривалість такого ефекту часто не перевищує 3–4 років. Цитогенетична ремісія при лікуванні даним препаратом не настає. Таким чином, враховуючи виражені побічні реакції та несприятливий прогноз при подальшому лікуванні іншими видами терапії, повинні бути ретельно зважені ризики та користь від застосування мієлосану.

Цікавим виявилось вивчення впливу терміну попереднього застосування мієлосану на відповідь до терапії ІТК. Було підраховано середню тривалість прийому мієлосану в різні строки моніторингу ефективності лікування з визначенням ролі терміну «передлікованості» у формуванні відповіді до ІТК. У табл. 4 показано, при якій середній тривалості прийому цього препарату отримано той чи інший рівень цитогенетичної відповіді.

Таблиця 4

Оцінка цитогенетичної відповіді через 6 міс. лікування ІТК залежно від тривалості прийому мієлосану

Цитогенетична відповідь	0% Ph ⁺ -клітин	1–35% Ph ⁺ -клітин	36–95% Ph ⁺ -клітин	> 95% Ph ⁺ -клітин
Тривалість попереднього застосування мієлосану	2 міс. 7 дн. ± 1 міс. 23 дн.	36 міс. 8 дн. ± 7 міс. 21 дн.	44 міс. 11 дн. ± 8 міс. 26 дн.	35 міс. 8 дн. ± 8 міс. 28 дн.

Вивчаючи ефективність терапії ІТК через 12 міс., зазначено, що ПЦВ може бути досягнута через (22 міс. 8 дн. ± 6 міс. 8 дн.) застосування мієлосану, ЧЦВ – через (38 міс. 8 дн. ± 9 міс. 27 дн.), відсутність відповіді – через (45 міс. 4 дн. ± 8 міс. 1 дн.).

Результати досліджень демонструють, що через 6 та 12 міс. лікування ІТК відповідь не залежить від терміну «передлікованості» мієлосаном. Починаючи з 18 міс. така залежність з'являється та зберігається

Зв'язок тривалості попереднього застосування мієлосану з рівнем цитогенетичної відповіді у хворих на ХМЛ

Місяці моніторингу лікування ІТК	18 міс.		24 міс.		36 міс.	
	Ph = 0	Ph > 0	Ph = 0	Ph > 0	Ph = 0	Ph > 0
Термін попереднього застосування мієлосану	17 міс. 29 дн. ± 5 міс. 20 дн.	44 міс. 14 дн. ± 8 міс. 1 дн.	22 міс. 26 дн. ± 6 міс. 3 дн.	43 міс. 1 дн. ± 6 міс. 14 дн.	23 міс. 23 дн. ± 5 міс. 20 дн.	43 міс. 5 дн. ± 6 міс. 17 дн.
p	p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05	

через 24 та 36 міс. лікування. Виходячи з отриманих даних, можна передбачити, що пацієнти, які лікувалися більше 43 міс. мієлосаном, отримують незадовільну відповідь на лікування ІТК, а ті, що приймали мієлосан до 23 міс. ще можуть отримати позитивний результат від терапії, хоча відсоток таких хворих незначний.

Таким чином, застосування мієлосану до призначення ІТК є одним із факторів, що значно погіршують результати терапії препаратами цілеспрямованої дії і можуть бути причиною резистентності. Показано, що через 18, 24, 36 міс. терапії ІТК спостерігається зв'язок між тривалістю попереднього застосування мієлосану та відповіддю на лікування. Результати досліджень необхідно враховувати при виборі тактики подальшої терапії після лікування мієлосаном.

Література

1. Виноградова О.Ю. Клиническая эволюция хронического миелолейкоза в процессе лечения ингибиторами тирозинкиназ: диссертация на соискание ученой степени д-ра мед. наук : 14.01.21 «Гематология и переливание крови» / Виноградова Ольга Юрьевна. – М., 2011. – 285 с.
2. Дягіль І.С. Комплаєнтність як запорука ефективної терапії при лікуванні пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією інгібіторами тирозинкінази / І.С. Дягіль, Т.П. Перехрестенко, Н.М. Третяк // Клінічні та експериментальні аспекти гематології та трансфузіології : матеріали науково-практ. конференції (Львів, 26–27 травня 2011 р.). – Львів, 2011. – С. 73–74.
3. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть I) / Є.Г. Ломаиа, Д.В. Моторин, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий // Онкогематология. – 2009. – № 2. – С. 4–11.

4. Перехрестенко Т.П. Вплив попереднього застосування гідроксисечовини на відповідь до терапії інгібіторами тирозинкінази у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію / Т.П. Перехрестенко, І.С. Дягіль, Н.М. Третяк // Галицький лікарський вісник. – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 56–58.

5. 6-year experience of treatment by Imatinib in CML patients in 6 million population region of Russia (Saint-Petersburg and Leningrad region) with impact on time and kind of pretreatment / K. Abdulkadirov, E. Lomaia, V. Shuvaev [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 22. – Abstr. 4278.

6. Busulfan Exposure Decrease CCyR Rate On Imatinib Therapy – Impact On Recent Pretreatment / I. Dyagil, E. Lomaia, K. Abdulkadirov [et al.] // Blood (ASH) Annual Meeting Abstracts). – 2011. – Vol. 118, Issue 21 – Abstract 4452 (online publication).

7. Huges T. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukemia / T. Huges, S. Branford // Blood Rev. – 2006. – Vol. 20, № 1. – P. 29–41.

8. The Study of The Influence of Prior Therapy on Responce to Tyrosyne Kinase Inhibitors Therapy in CML Patients / T. Perekhrestenko, I. Dyagil, I. Dmytrenko [et al.] // Abstract book of 18th Congress of the European Hematology Association. – 2013. – 98 (s. 1). – P. 566.

УДК 616-078+616-084:616-006.446.8

ПРЕДИКТОРИ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

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

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ

Резюме. Мета – у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) визначити мікробіологічні та імунологічні фактори прогнозування інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ), що сприятиме їх запобіганню і проведенню адекватних профілактичних засобів.

Матеріали і методи. Досліджено якісний та кількісний склад мікрофлори слизових оболонок носової порожнини, зіву та вмісту шлунково-кишкового тракту (ШКТ) 44 хворих на ХМЛ. Визначено імунологічні показники: популяції та субпопуляції лімфоцитів периферичної крові за кластерами диференціювання (CD), фагоцитарні властивості нейтрофільних гранулоцитів сироватки крові; вміст імуноглобулінів (Ig) основних класів (IgG, IgA, IgM); вміст антитіл у сироватці крові хворих до цитомегаловірусу (ЦМВ), вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) та вірусу простого герпесу (ВПГ) 1, 2 типу.

Результати. За мікробіологічним моніторингом встановлено: зменшення представників нормофлори у біотопах верхніх дихальних шляхів (ВДШ) – у