

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В НАЦИОНАЛЬНОМ ИНСТИТУТЕ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ ВЬЕТНАМА

Result of the treatment of chronic myeloid leukemia with imatinib from the Vietnam National Institute of Hematology and Blood Transfusion

Нгуен Ха Тхань, Нгуен Ань Чи, Нгуен Тхи Тхао, Ле Суан Хай,
Ву Тхи Бить Хуонг, Дуонг Куок Тинь, Бать Куок Кхань

Национальный институт гематологии и трансфузиологии,
Ханой, Вьетнам

Nguyen Ha Thanh*, Nguyen Anh Tri*, Nguyen Thi Thao, Le Xuan Hai,
Vu Thi Bich Huong, Duong Quoc Chinh, Bach Quoc Khanh

National Institute of Hematology and Blood Transfusion, Hanoi,
Vietnam

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является распространенной патологией во Вьетнаме, занимая третье место в структуре злокачественных заболеваний крови. С 2009 г. во Вьетнаме в качестве стартовой терапии больных ХМЛ применяется иматиниб, эффективность которого была оценена в данном исследовании.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов терапии иматинибом (400 мг/сут) у больных ХМЛ ($n = 121$), находившихся на лечении в Национальном институте гематологии и трансфузиологии Вьетнама в 2010–2014 гг.

Результаты. На фоне терапии иматинибом кумулятивная частота полного цитогенетического ответа составила 67,8%, полного молекулярного ответа — 66,1%. Установлена корреляция между продолжительностью периода времени от установки диагноза ХМЛ до начала лечения иматинибом, с одной стороны, и частотой достижения полного цитогенетического ответа (отношение рисков 0,158; $p = 0,001$) и полного молекулярного ответа (отношение рисков 0,263; $p = 0,018$), с другой стороны. Выявлено, что у больных ХМЛ применение иматиниба уменьшает влияние на течение заболевания установленных ранее прогностических факторов. Ежегодный риск прогрессии ХМЛ уменьшался со временем. Трехлетние показатели выживаемости без прогрессии заболевания и общей выживаемости составили 94,2 и 98% соответственно. Гематологические побочные эффекты легкой степени выраженности отмечены в течение первого года наблюдения:

Introduction. Chronic myeloid leukemia (CML) ranks third among hematological malignancies in Vietnam. Imatinib has become the standard therapy for CML patients in Vietnam since 2009.

Materials and methods. A phase IV clinical study for 1st line imatinib treatment of CML patients, carried out in 121 CML patients treated in NIHBT and receiving imatinib 400 mg/daily from 2010 to 2014.

Results. Cumulative CCyR and CMR were achieved in 82 (67.8%) and 80 (66.1%) of patients, respectively. There was a correlation between the time interval (from CML diagnosis to initiating imatinib treatment) and both complete cytogenetic (OR 0.158; $p = 0.001$) and molecular (OR 0.263; $p = 0.018$) responses. The analysis demonstrated that imatinib treatment minimized the prognostic impact of previously established prognostic factors in CML. The 3-year PFS and OS rates were 114 (94.6%) and 118 (97.5%), respectively. Hematologic adverse effects were mild with 1st and 2nd grades anemia, granulocytopenia and thrombocytopenia found in 17 (14%), 27 (22.3%) and 29 (23.9%) patients, respectively. The most commonly non-hematologic adverse effects occurred in 1st year of follow-up including periorbital edema, nausea, musculoskeletal pain, and rash.

* The first two authors have contributed equally to this work

у 17 (14%) больных в виде анемии 1—2-й степени, у 27 (22,3%) — гранулоцитопении, у 29 (23,9%) — тромбоцитопении. Из негематологических побочных эффектов наиболее часто регистрировали периорбитальный отек, тошноту, сыпь, боли в мышцах и суставах.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз; иматиниб; цитогенетический ответ; молекулярный ответ; выживаемость

Для цитирования: Нгуен Ха Тхань, Нгуен Ань Чи, Нгуен Тхи Тхао, Ле Суан Хай, Ву Тхи Бить Хуонг, Дуонг Куок Тинь, Бать Куок Кхань. **Результаты терапии иматинибом у больных хроническим миелолейкозом в Национальном институте гематологии и трансфузиологии Вьетнама.** Гематология и трансфузиология 2018; 63(1):31–43 doi: <http://dx.doi.org/10.25837/HAT.2018.26..1..003>

Для корреспонденции: Нгуен Ха Тхань, доцент, отделение химиотерапии Национального института гематологии и трансфузиологии, Ханой, Вьетнам

Электронная почта: ha_thanh_nguyen_vhhtm@yahoo.com

Финансирование. Исследование выполнено при частичной поддержке Департамента науки, технологии и повышения квалификации Министерства здравоохранения Вьетнама.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.01.2018

Принята в печать 16.05.2018

Keywords: chronic myeloid leukemia; imatinib; cytogenetic response; molecular response; survival

For citation: Nguyen Ha Thanh, Nguyen Anh Tri, Nguyen Thi Thao, Le Xuan Hai, Vu Thi Bich Huong, Duong Quoc Chinh, Bach Quoc Khanh.

Results of the treatment of chronic myeloid leukemia with imatinib from the Vietnam National Institute of Hematology and Blood Transfusion. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfusiologya) 2018; 63(1):31–43 (in Russian) doi: <http://dx.doi.org/10.25837/HAT.2018.26..1..003>

For correspondence: Nguyen Ha Thanh, associate professor, Department of Chemotherapy, National Institute of Hematology and Blood Transfusion, Hanoi, Vietnam

E-mail: ha_thanh_nguyen_vhhtm@yahoo.com

Information about authors:

Nguyen Ha Thanh, <http://orcid.org/0000-0002-4884-0522>;

Nguyen Anh Tri, ID 044057000041;

Nguyen Thi Thao, ID 013132321;

Le Xuan Hai, ID 001071006372;

Vu Thi Bich Huong, ID 001179017747;

Duong Quoc Chinh, ID 012179370;

Bach Quoc Khanh, ID 011020509.

Acknowledgements. This study was funded in part by the Department of Science, Technology and Training (the Ministry of Health of Vietnam).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 25 Jan 2018

Accepted 16 May 2018

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — наиболее распространенное злокачественное миелопролиферативное заболевание, ассоциированное с цитогенетической аномалией t(9;22), возникающей в результате объединения гена *ABL* 9-й хромосомы с геном *BCR* 22-й хромосомы [1]. Объединение генов *BCR-ABL* приводит к активации тирозинкиназы, инициирующей неконтролируемую пролиферацию миелоидных клеток [1]. Во Вьетнаме ХМЛ занимает третье место в структуре гематологических злокачественных заболеваний [2]. Иматиниб — ингибитор тирозинкиназы, аномального фермента, продуцируемого гибридным геном *BCR-ABL*, — продемонстрировал эффективность при применении в 1-й линии терапии ХМЛ, что повлияло на тактику ведения этих больных [1]. С 2009 г. иматиниб применяется во Вьетнаме как препарат стартовой терапии у больных ХМЛ в рамках Международной программы помощи пациентам, нуждающимся в препарате Гливек (Glivec®), — GIPAP (Glivec International Patient Assistance Program).

Цель настоящего исследования — анализ терапии иматинибом больных ХМЛ в хронической фазе, наблюдавшихся в Национальном институте гематологии и трансфузиологии Вьетнама (Ханой).

Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML), the most common myeloproliferative neoplasm, has a typical t(9;22) cytogenetic abnormality, in which the *ABL* gene on chromosome 9 is fused with the *BCR* gene on chromosome 22 [1]. *BCR-ABL* fusion gene results in activation of tyrosine kinase, which leads to uncontrolled proliferation of myeloid cells [1]. In Vietnam, CML ranks third among hematological malignancies [2]. Treatment for CML has changed significantly when imatinib, the first tyrosine kinase inhibitor (TKI) developed to block the activity of the *BCR-ABL* protein, was approved and became effective 1st line therapy in CML [1]. Imatinib has become the standard therapy for CML patients in Vietnam since 2009, when Glivec® was made available for Vietnamese CML patients from the Vietnam Patient Assistance Program (VPAP) and the Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP). The present study was carried out in chronic phase CML (CP-CML) patients registered to the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT), the largest institute of hematology in Hanoi, Vietnam.

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось в рамках IV фазы клинического изучения препарата иматиниб в Национальном институте гематологии и трансфузиологии Вьетнама (Ханой) как препарата 1-й линии терапии больных ХМЛ в хронической фазе. До лечения иматинибом больным проводилось лечение гидроксимочевинной. Все больные получали иматиниб в стартовой дозе 400 мг 1 раз в сутки. Проанализированы результаты терапии у больных ХМЛ (n = 121), находившихся на лечении с 2010 по 2014 г.

Исследовали демографические и клиничко-лабораторные данные, включавшие в себя пол, возраст, выраженность спленомегалии, оценку по шкале риска Sokal [3], оценку статуса больного по шкале ECOG, продолжительность периода времени между установлением диагноза ХМЛ и началом лечения иматинибом. Кроме того, изучали показатели гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевой кислоты в крови. Исследовали наличие филадельфийской хромосомы, BCR-ABL^{p210}, глубину цитогенетического и молекулярного ответов, годичную, двухлетнюю и трехлетнюю выживаемость, включая общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Поскольку исследование было начато в 2010 г., то использовали понятие полного молекулярного ответа вместо таких принятых в настоящее время терминов, как «молекулярно неопределимая лейкемия» или «глубокий молекулярный ответ».

При оценке индекса по шкале риска Sokal учитывали такие параметры, как возраст больного при поступлении, размер селезенки ниже края левой реберной дуги, процентное содержание бластных клеток в периферической крови и показатели тромбоцитов. При индексе по шкале Sokal менее 0,8 больного относили к группе низкого риска, в пределах 0,8–1,2 — к группе умеренного риска, более 1,2 — к группе высокого риска. Индекс по шкале Sokal [3] вычисляли по следующей формуле:

$$\text{Индекс по шкале Sokal} = \exp [0,116 (\text{возраст} - 43,4)] + 0,0345 (\text{размер селезенки} - 7,51) + 0,188 [(\text{тромбоциты}/700) \times 2 - 0,563] + 0,0887 (\% \text{ бластных клеток} - 2,1)$$

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета компьютерных программ SPSS Statistics 19. Графические зависимости ОВ и ВБП были построены с помощью логрангового критерия и по кривой Каплана—Мейера.

Material and methods

This is a phase IV clinical study for 1st line imatinib treatment of CML patients in chronic phase (hydroxyurea treatment prior to imatinib was accepted), carried out in NIHBT. All patients received 400 mg imatinib daily as starting dose. The study has been carried out in 121 CML patients treated in NIHBT with imatinib from 2010 to 2014.

We investigated clinical and laboratorial parameters, including age, sex, splenomegaly, Sokal score, ECOG performance status, imatinib treatment starting time from diagnosis, hemoglobin, WBC, platelet count, LDH, uric acid, Philadelphia (Ph) chromosome, BCR-ABL^{P210}, cytogenetic and molecular response levels, and 1-year, 2-year and 3-year survivals, including overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). As the study has started since 2010, the term *complete molecular response* (CMR) was still in use instead of more updated terms such as *molecularly undetectable leukemia* or *deep molecular response* (DMR) etc.

Parameters included in Sokal index were: (1) age of patient at presentation, (2) spleen size below the left costal margin, (3) peripheral blood blast percentage and (4) platelet count. A patient is categorized as low-risk if Sokal index < 0.8, intermediate-risk if Sokal index is 0.8–1.2, and high-risk if Sokal index > 1.2. Sokal index was calculated according to the following formula [3].

$$\text{Sokal index} = \exp[0.116 (\text{age} - 43.4)] + 0.0345 (\text{spleen size} - 7.51) + 0.188 [(\text{platelets}/700) \times 2 - 0.563] + 0.0887 (\% \text{ blasts} - 2.1).$$

We analyzed parameters using IBM SPSS statistics Version.19. The OS and PFS were plotted with log-rank test and Kaplan—Meier survival curves.

Результаты

Характеристики больных

Характеристика больных до начала лечения иматинибом представлена в табл. 1.

Таблица 1. Демографическая и клиничко-лабораторная характеристика пациентов до начала терапии иматинибом

Показатель	Больные		Среднее ± СО
	п	%	
Возраст			46,5 ± 15,9
до 60 лет	88	72,7	
старше 60 лет	33	27,3	
Пол			
Мужской	70	57,9	
Женский	51	42,1	
Спленомегалия			
≤ 10 см ниже края левого ребра	23	19,0	
> 10 см ниже края левого ребра	98	81,0	
Статус по шкале ECOG			
0–1	120	99,2	
2–4	1	0,08	
Риск по шкале Sokal			
Низкий	6	5,0	
Умеренный	43	35,5	
Высокий	72	59,5	
Время от установления диагноза до начала лечения иматинибом			
< 6 мес	79	65,3	
6–12 мес	18	14,8	
12–18 мес	10	8,3	
18–24 мес	6	5,8	
> 24 мес	7	5,8	
Гемоглобин, г/л			91 ± 36
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л			164 ± 147
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л			486 ± 369
ЛДГ, ед/л			1542 ± 937
Мочевая кислота, ммоль/л			
Мужчины			379 ± 265
Женщины			243 ± 189
Ph-хромосома	119	98,3	
BCR-ABL ^{P210}	121	100,0	
Тип b3a2	63	52,1	
Тип b2a2	58	47,9	

Ph-хромосома — филадельфийская хромосома; СО — стандартное отклонение.

Results

Patients characteristics

Characteristics of CML patients before imatinib treatment are presented in the table 1.

Table 1. Baseline parameters at the diagnosis (n = 121)

Parameters	Patients		Mean ± SD
	N	%	
Age			46,5 ± 15,9
≤ 60	88	72.7	
> 60	33	27.3	
Sex			
Male	70	57.9	
Female	51	42.1	
Splenomegaly			
≤ 10 cm below the left costal margin	23	19	
> 10 cm below the left costal margin	98	81	
ECOG performance status			
0–1	120	99.2	
2–4	1	0.08	
Sokal score			
Low	6	5	
Intermediate	43	35.5	
High	72	59.5	
Imatinib treatment starting time from diagnosis			
< 6 months	79	65.3	
6–12 months	18	14.8	
12–18 months	10	8.3	
18–24 months	6	5.8	
> 24 months	7	5.8	
Hemoglobin (g/l)			91 ± 36
WBC (× 10 ⁹ /l)			164 ± 147
Platelet (× 10 ⁹ /l)			486 ± 369
LDH (U/l)			1542 ± 937
Uric acid (mmol/l)			
Male			379 ± 265
Female			243 ± 189
Ph chromosome	119	98.3	
BCR-ABL ^{P210}	121	100	
b3a2 type	63	52.1	
b2a2 type	58	47.9	

Частоты полного гематологического ответа (ПГО), полного цитогенетического ответа (ПЦО) и полного молекулярного ответа (ПМО)

К третьему месяцу лечения иматинибом полный гематологический ответ (ПГО) был достигнут у 117 (96,7%) из 121 больного. Среднее время от начала приема иматиниба до достижения ПГО составило $1,22 \pm 1,12$ мес. Полный цитогенетический ответ (ПЦО) был достигнут у 82 (67,8%) из 121 больного, из них у 31 (37,2%) ремиссия отмечена к 6-му месяцу и у 44 (53,7%) — к 12-му месяцу лечения (рис. 1). Полный молекулярный ответ (ПМО) был достигнут у 80 (66,1%) больных, из них у 13 (16,5%) к 12-му месяцу, у 23 (28,9%) — к 18-му месяцу, у 61,1% — более чем через 18 мес от начала терапии иматинибом (рис. 2).

Прогностические факторы

Влияние ПЦО и ПМО на темпы прогрессии заболевания показано было ранее в ряде исследований [4–6].

Rates of complete hematologic response (CHR), complete cytogenetic response (CCyR) and complete molecular response (CMR)

CHR was achieved in 96.7% patients at 3 months. Mean time from start of imatinib to CHR is $1,22 \pm 1,12$ months. CCyR was achieved in 67.8% patients following imatinib treatment (from which 37.2% had CCyR at 6 months and 53.7% had CCyR at 12 months) (figure 1). 66.1% patients had CMR in total (from which 16.5% had CMR at 12 months, 28.9% — at 18 months and 66.1% after > 18 months following initiating imatinib treatment) (figure 2).

Prognostics factors

Several studies have shown the impact of CCyR and CMR on PFS and progression rate [4–6]. In this study,

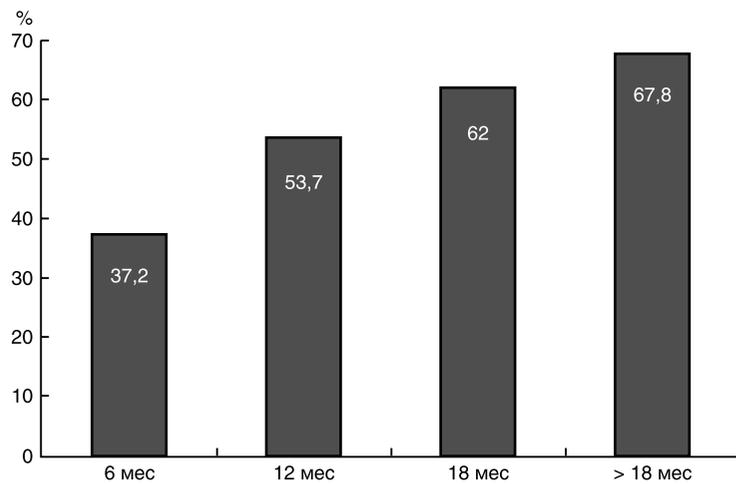


Рисунок 1. Кумулятивная частота полного цитогенетического ответа у больных ХМЛ, получавших иматиниб.

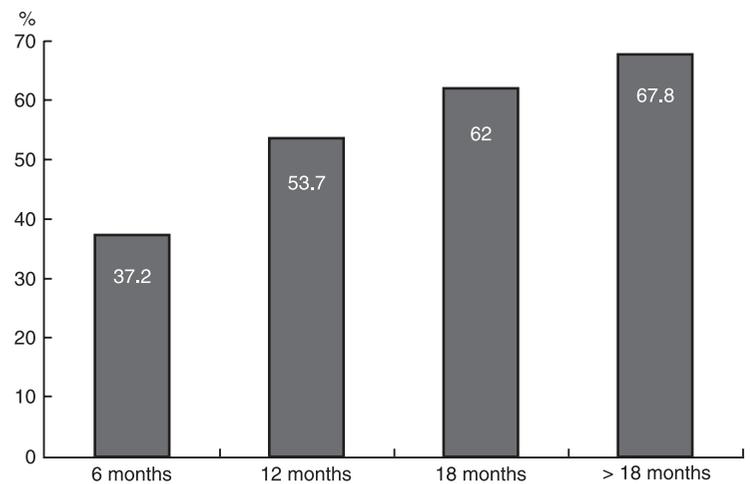


Figure 1. Cumulative CCyR rate.

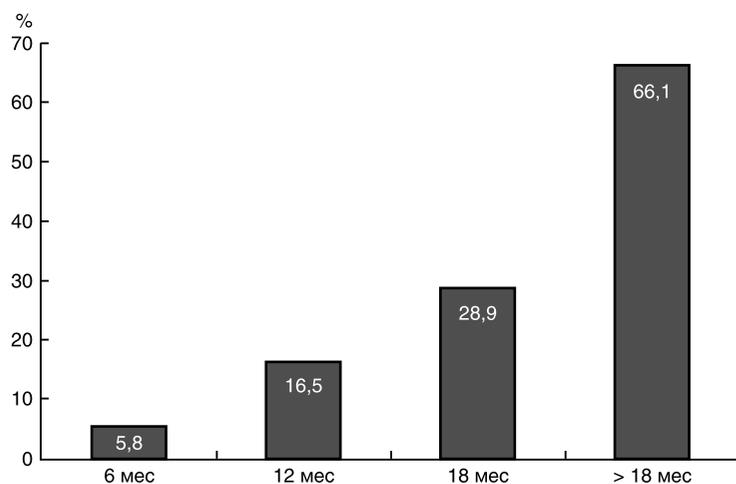


Рисунок 2. Кумулятивная частота полного молекулярного ответа у больных ХМЛ, получавших иматиниб.

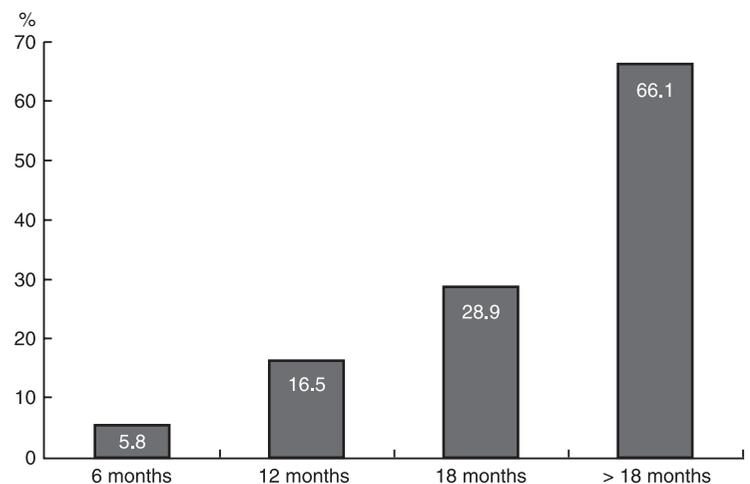


Figure 2. Cumulative CMR rate.

Таблица 2. Однофакторный анализ влияния факторов риска на достижение ПЦО и ПМО

Фактор риска	Полная цитологическая ремиссия		Полная молекулярная ремиссия	
	Отношение шансов	p	Отношение шансов	p
Возраст ≥ 60 лет	0,734	0,473	0,899	0,795
Мужской пол	0,959	0,915	0,844	0,642
Спленомегалия (≥ 10 см ниже края реберной дуги)	0,270	0,045	0,472	0,119
Гемоглобин < 120 г/л	3,258	0,043	1,077	0,865
Лейкоциты > 100 × 10 ⁹ /л	0,626	0,336	0,933	0,871
Тромбоциты > 450 × 10 ⁹ /л	0,913	0,818	0,790	0,519
Индекс по шкале Sokal (низкий/умеренный/высокий риск)	0,603	0,159	0,805	0,484
Время от установления диагноза до назначения иматиниба (≥ 12 мес)	0,481	0,000	0,569	0,000

Таблица 3. Многофакторный анализ влияния факторов риска на достижение ПЦО и ПМО

Фактор риска	ПЦО		ПМО	
	Отношение шансов	p	Отношение шансов	p
Возраст ≥ 60 лет	0,774	0,615	0,875	0,769
Мужской пол	0,945	0,902	0,875	0,740
Спленомегалия (≥ 10 см ниже края реберной дуги)	0,397	0,216	0,512	0,231
Гемоглобин < 120 г/л	2,590	0,148	0,913	0,853
Лейкоциты > 100 × 10 ⁹ /л	0,970	0,959	1,084	0,872
Тромбоциты > 450 × 10 ⁹ /л	1,264	0,608	0,886	0,763
Индекс по шкале Sokal (низкий/умеренный/высокий риск)	0,803	0,665	0,947	0,973
Время от установления диагноза до назначения иматиниба (≥ 12 мес)	0,158	0,001	0,263	0,018

Table 2. Univariate analysis of risk factors for CCyR and CMR

Risk factor	CCyR		CMR	
	OR	p	OR	p
Age (> 60)	0.734	0.473	0.899	0.795
Sex (Male)	0.959	0.915	0.844	0.642
Splenomegaly (> 10 cm below costal margin)	0.270	0.045	0.472	0.119
Hemoglobin (< 120 g/l)	3.258	0.043	1.077	0.865
WBC (> 100 × 10 ⁹ /l)	0.626	0.336	0.933	0.871
Platelet (> 450 × 10 ⁹ /l)	0.913	0.818	0.790	0.519
Sokal index (Low/Intermediate/High risks)	0.603	0.159	0.805	0.484
Imatinib treatment starting time from diagnosis (> 12 months)	0.481	0.000	0.569	0.000

Table 3. Multivariate analysis of risk factors for CCyR and CMR

Risk factor	CCyR		CMR	
	OR	p	OR	p
Age (> 60)	0.774	0.615	0.875	0.769
Sex (Male)	0.945	0.902	0.875	0.740
Splenomegaly (> 10 cm below costal margin)	0.397	0.216	0.512	0.231
Hemoglobin (< 120 g/l)	2.590	0.148	0.913	0.853
WBC (> 100 × 10 ⁹ /l)	0.970	0.959	1.084	0.872
Platelet (> 450 × 10 ⁹ /l)	1.264	0.608	0.886	0.763
Sokal index (Low/Intermediate/High risks)	0.803	0.665	0.947	0.973
Imatinib treatment starting time from diagnosis (> 12 months)	0.158	0.001	0.263	0.018

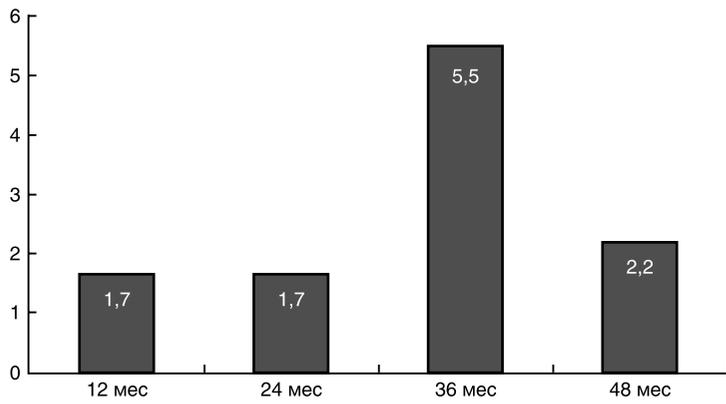


Рисунок 3. Ежегодная частота выявления фазы акселерации/бластного криза.

В настоящей работе проанализированы классические прогностические факторы, определяющие различия в вероятности достижения ПЦО и ПМО в хронической фазе ХМЛ (табл. 2, 3).

Частоты прогрессии в фазу акселерации/бластного криза

Полученные данные свидетельствуют о том, что ежегодный риск прогрессии заболевания при лечении иматинибом снижается, особенно начиная с 3-го года лечения (рис. 3).

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость

Анализ выживаемости показал, что ВВП для 1, 2 и 3-го годов составляла 98,3, 97,5 и 94,6% соответственно, а ОВ — 100, 99,1 и 98% соответственно (рис. 4 и 5).

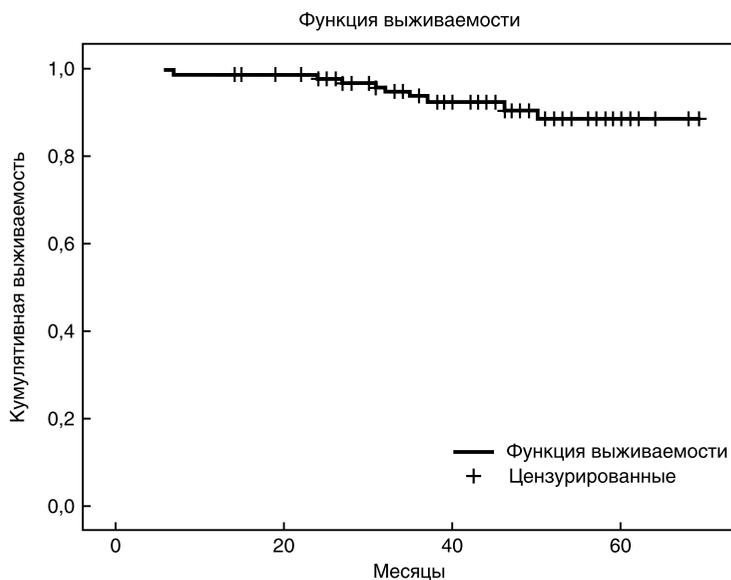


Рисунок 4. Выживаемость без прогрессирования (ВВП) больных ХМЛ, получавших иматиниб.

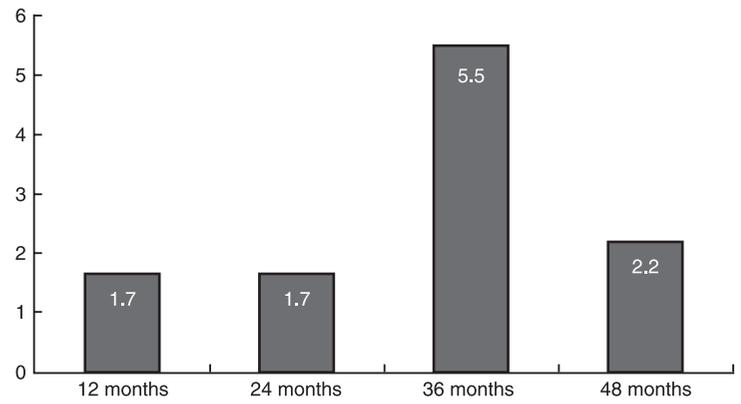


Figure 3. Annual AP/BC rates.

we investigated impact of classical prognostic factors associated with differences in the probability to achieve of CCyR and CMR in CP-CML. Results of analysis are shown in tables 2 and 3.

Accelerated phase/blast crisis (AP/BC) rates

Our data showed that the annual risk of progression seemed to decrease over time, especially since 3rd year of imatinib treatment (figure 3).

Progression-free and overall survivals

The 1-year, 2-year and 3-year PFS rates were 98.3%; 97.5% and 94.6%, respectively. The 1-year, 2-year and 3-year OS rates were 100%; 99.1% and 98%, respectively (figures 4 and 5).

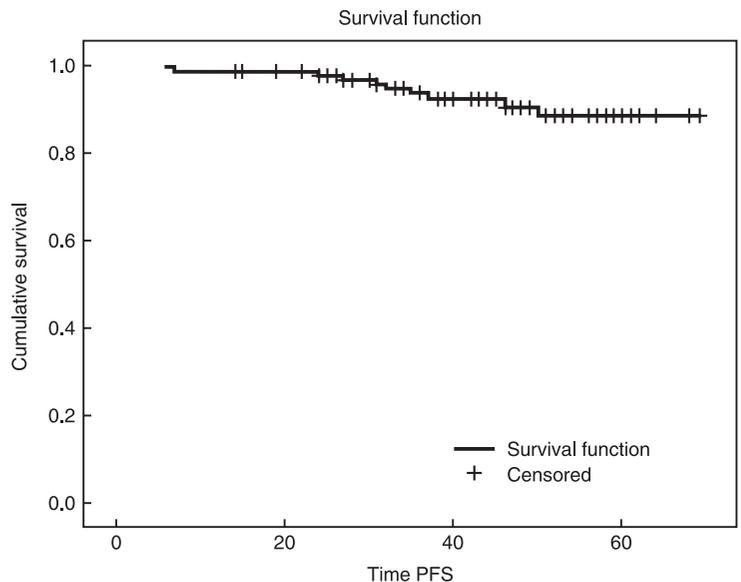


Figure 4. Progression-free survival.

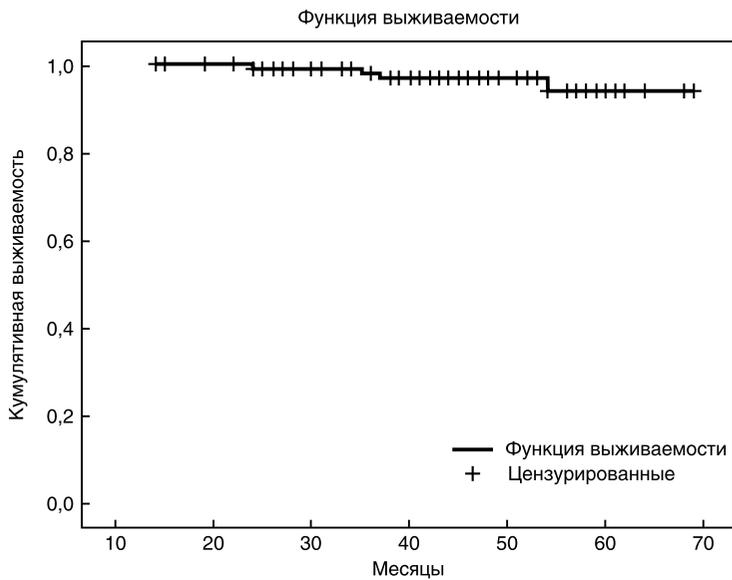


Рисунок 5. Общая выживаемость больных ХМЛ, получавших иматиниб.

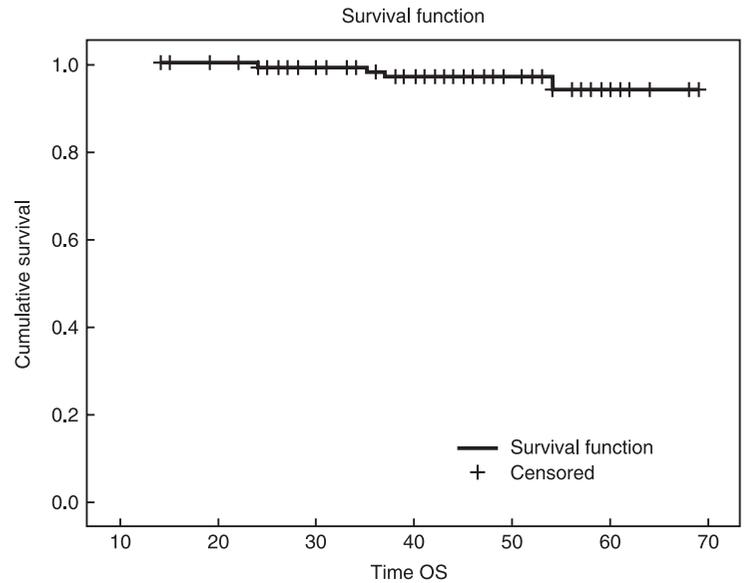


Figure 5. Overall survival.

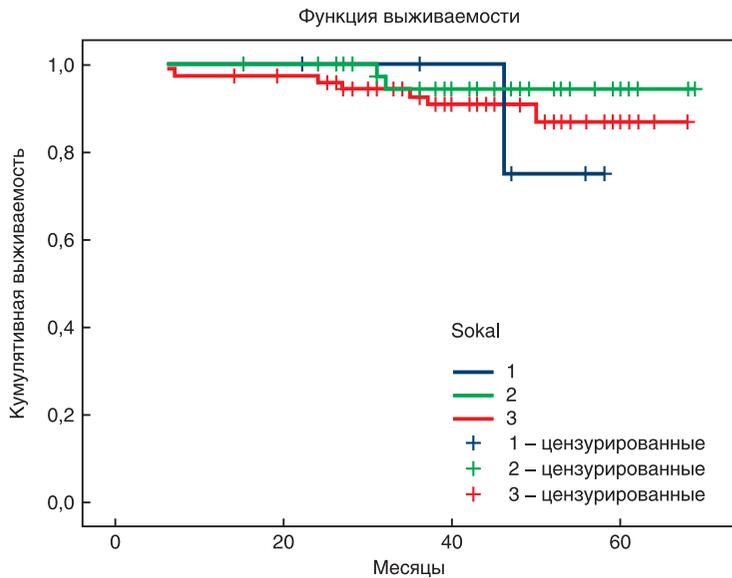


Рисунок 6. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от индекса по шкале Sokal.

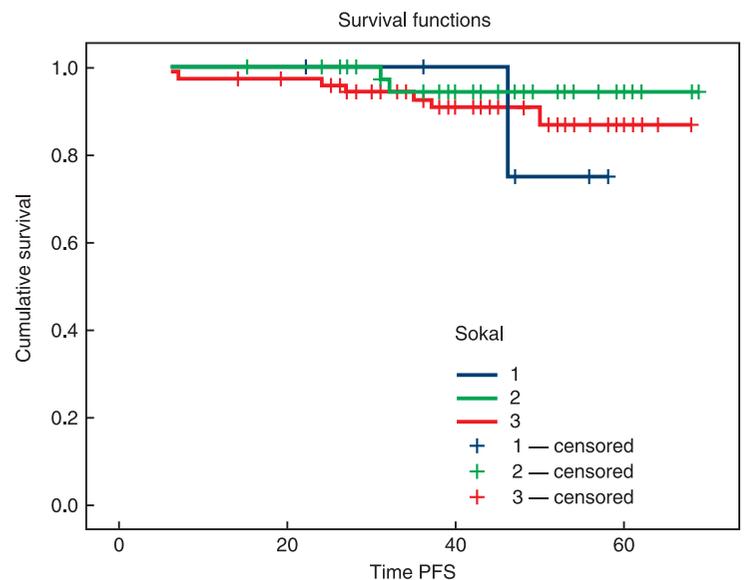


Figure 6. PFS by Sokal index.

ВБП и прогностические факторы

Индекс по шкале Sokal являлся менее значимым прогностическим фактором, чем применение иматиниба в качестве препарата первой линии лечения больных ХМЛ ($p > 0,05$). Кроме того, достижение ПЦО к 6-му месяцу терапии не являлось статистически значимым прогностическим фактором безрецидивного течения заболевания (рис. 6 и 7).

Побочные эффекты

Больные хорошо переносили лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут. Побочные гематологические эффекты легкой степени выраженности отмечены в течение 1-го

PFS according to prognostic factors

The analysis showed how established risk models such as the Sokal index in CML has become less relevant since imatinib treatment was introduced as 1st line therapy ($p > 0.05$). Also, our data showed that the level of CCyR at 6 months was not a significant prognostic factor for freedom from progression (figures 6 and 7).

Adverse effects

In our study, imatinib was well tolerated at a daily dose of 400 mg. The adverse effects were mild: 1st and 2nd grades anemia, granulocytopenia and thrombocytopenia were

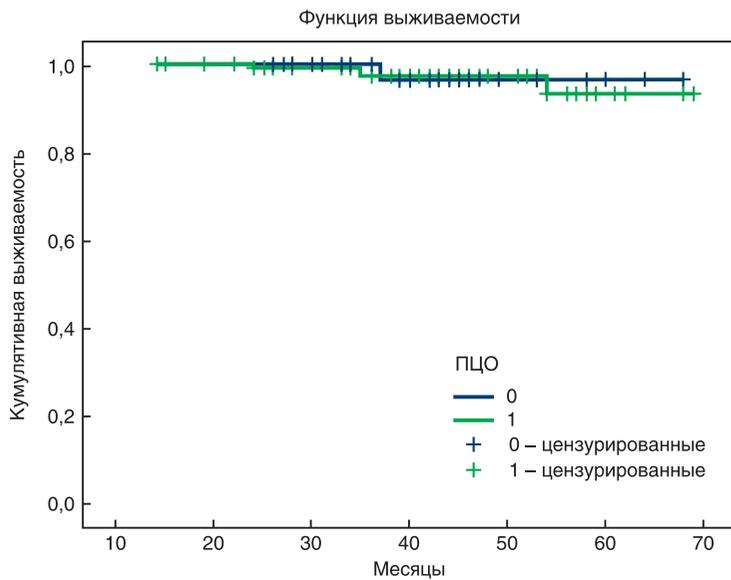


Рисунок 7. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) при ПЦО у больных ХМЛ, получавших лечение иматинибом.

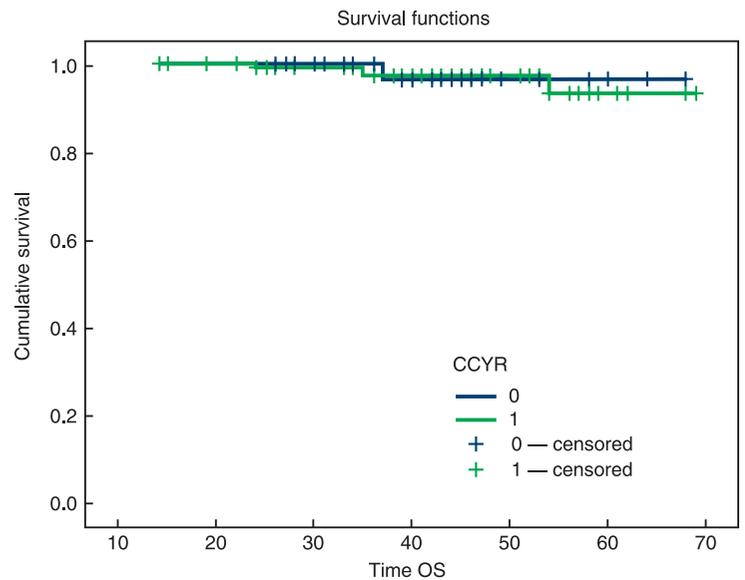


Figure 7. PFS of imatinib-treated CML by CCyR.

года наблюдения: у 17 (14%) больных в виде анемии 1–2-й степени, у 27 (22,3%) — гранулоцитопении, у 29 (23,9%) — тромбоцитопении. Из негематологических побочных явлений встречались периорбитальные отеки — у 35 (28,9%) больных, тошнота и рвота — у 21 (17,3%), повышение активности печеночных ферментов — у 12 (9,9%), сыпь — у 18 (14,9%), боль в мышцах и суставах — у 24 (19,8%), судороги — у 8 (6,6%) больных (табл. 4).

Обсуждение

Средний возраст больных ХМЛ в данном исследовании был ниже, чем в странах Запада, что отражает возрастное распределение населения во Вьетнаме. Подобная тенденция преобладания более молодых боль-

found in 14%, 22.3% and 23.9% patients, respectively. Most adverse effects occurred early in treatment. The most commonly reported adverse effects in 1st year of follow-up were periorbital edema, nausea, musculoskeletal pain, and rash (table 4).

Discussion

Our data showed that the mean age of Vietnamese CML patients is much lower than that seen in Western countries, which may reflect the age distribution of this country. This trend was supported by several studies from Asian

Таблица 4. Частота возникновения побочных эффектов

Побочный эффект	Больные	
	n	%
Гематологические побочные эффекты		
Анемия	17	14,0
Гранулоцитопения	27	22,3
Тромбоцитопения	29	23,9
Негематологические побочные эффекты		
Периорбитальный отек	35	28,9
Боль в мышцах и суставах	24	19,8
Рвота и тошнота	21	17,4
Сыпь	18	14,9
Судороги и миалгия	8	6,6
Повышение активности печеночных ферментов	12	9,9

Table 4. Rate of adverse effects

Adverse effect	Patients	
	N	%
Hematologic adverse effects		
Anemia	17	14.0
Granulocytopenia	27	22.3
Thrombocytopenia	29	23.9
Non-hematologic adverse effects		
Periorbital edema	35	28.9
Musculoskeletal pain	24	19.8
Vomiting and nausea	21	17.4
Rash	18	14.9
Cramp and myalgia	8	6.6
Elevated liver enzymes	12	9.9

ных отмечена и в других исследованиях, выполненных в азиатских странах, где возраст больных составлял от 40 до 45 лет [2, 7–9]. При этом в большинстве исследований, проведенных среди больных ХМЛ как в Азии, так и в западных странах, преобладали мужчины [1, 2, 7–10, 11]. Характерная транслокация $t(9;22)$ наблюдалась у 98,3% больных, что коррелирует с результатами исследований других авторов, согласно которым $t(9;22)$ отмечена более чем у 90% больных ХМЛ в хронической фазе [8, 10, 12]. Таким образом, большинство больных в развивающихся странах поступают для лечения на поздних стадиях заболевания, когда в клинической картине отмечается большое разнообразие симптомов (анемия, спленомегалия), лейкоцитоз ($164 \pm 147 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($486 \pm 369 \times 10^9/\text{л}$), повышение активности ЛДГ (1542 ± 937 ед/л). Большинство таких больных относится к группе высокого риска при оценке прогностических факторов по шкале Sokal.

Мы нашли, что кумулятивные частоты ПЦО и ПМО у всех больных, получавших лечение иматинибом, постоянно возрастали, что согласуется с предварительным исследованием в рамках клинических исследований IRIS [13], результаты которых свидетельствуют о повышении частоты ПМО с течением времени. Кроме того, отмечена тенденция к снижению частоты прогрессии в фазу акселерации и бластного криза после 3 лет лечения иматинибом: частота выявления фаз акселерации и бластного криза достигала максимума в 5,5% на 3-й год лечения и впоследствии снижалась до 2,2%. Установлено, что ПЦО к 6-му месяцу терапии является существенным прогностическим фактором безрецидивного течения, что необходимо для достижения оптимального ответа в соответствии с рекомендациями European LeukemiaNet [1]. В данном исследовании более чем у трети больных ПЦО был достигнут к 6-му месяцу терапии, при этом данный показатель не являлся значимым прогностическим фактором безрецидивной выживаемости. Это может быть связано с небольшим числом больных или, что более вероятно, с недостаточно продолжительным периодом наблюдения. У больных ХМЛ, получавших иматиниб, 3-летние показатели ОВ и ВБП составили 98 и 94,6% соответственно.

Сходные показатели были получены в ряде аналогичных исследований. По данным Druker et al. [14] и Hochhaus et al. [15], частота 5-летней выживаемости составляла 90–95%.

Несмотря на то что результаты однофакторного анализа полученных нами данных указывают на влияние спленомегалии на вероятность достижения больными ПЦО, сопоставление этих данных с результатами многофакторного анализа выявляет только одну корреляционную зависимость — между продолжительностью периода от установления диагноза до начала лечения, с одной стороны, и ПЦО (отношение шансов 0,158; $p = 0,001$) и ПМО (отношение шансов 0,263; $p = 0,018$), с другой.

developing countries, where the age of CML patients were lower and usually ranged from 40 to 45 [2, 7–9]. On the other hand, regarding gender distribution, majority studies in Asia have concluded that there was a male predominance in CML, which was consistent with Western authors [1, 2, 7–10, 11]. Typical $t(9;22)$ was seen in 98.3% patients. This result also was consistent with some other Asian authors showing that $t(9;22)$ was seen in more 90% CP-CML patients [8, 10, 12]. Finally, as usually seen in a developing country, most of patients were admitted rather late, thus presented with a full range of clinical symptoms (anemia, splenomegaly), leukocytosis ($164 \pm 147 \times 10^9/\text{l}$), increased platelet count ($486 \pm 369 \times 10^9/\text{l}$), elevated LDH (1542 ± 937 U/l). As consequences, majority of patients were categorized as high-risk according to prognostic assessment tool such as Sokal scoring system.

In this study, the cumulative CCyR and CMR rates were increased steadily for all CML patients treated with imatinib. Our data was consistent with a substudy of IRIS trial, the result of which showed that rate of CMR increased over time [13]. As a result, our data showed a trend of declining rate of progression into AP/BC phases after 3 years of imatinib treatment (AP/BC rates were at pick of 5.5% in the 3rd year then dropped to 2.2% afterward).

The level of CCyR at 6 months was shown to be an important prognostic factor for freedom from progression and required for optimal response as according to ELN 2013 recommendation [1]. In this study more than 1/3 of all patients have reached CCyR at 6 months. However, our data showed that the level of CCyR at 6 months was not a significant prognostic factor for freedom from progression. The explanation may be a limited patients' number, or more likely due to short time of observation.

Our data showed the high PFS and OS for imatinib-treated CML patients (the 3-year PFS and OS rates were 94.6% and 98%, respectively). Several other clinical trials of CP-CML patients showed similar pattern of survival. According to Druker et al. [14] and Hochhaus et al. [15], 5-year survival rates were approximately 90% and up to 95%.

In this study, although univariate analysis still showed the impact of splenomegaly on the probability of patients reaching CCyR, when combined with multivariate analysis there was only a correlation between the time interval (from CML diagnosis to initiating imatinib treatment) and both complete cytogenetic (OR = 0.158; $p = 0.001$) and molecular (OR = 0.263; $p = 0.018$) responses. Thus, the analysis demonstrates how imatinib has minimized the prognostic impact of previously established prognostic factors in CML, such as older age, leukocytosis, thrombocytosis and splenomegaly. In fact, some authors have concluded that while classical pretreatment prognostic factors lost its impact, imatinib-associated prognostic factors such as CCyR or deep molecular response (DMR) have gained their role in assessment of long-term prognosis (OS or PFS) [11, 16].

Таким образом, полученные результаты показывают, что иматиниб уменьшает значимость ранее установленных прогностических факторов ХМЛ — пожилого возраста, лейкоцитоза, тромбоцитоза и спленомегалии. Это согласуется с данными ряда авторов, свидетельствующими, что выявленные до лечения классические прогностические факторы теряют свое значение, в то время как достижение при лечении иматинибом ПЦО и ПМО для длительного прогноза (ОВ и БРВ) становится все более существенным [11, 16].

Оценка состояния больных по шкале риска Sokal перед лечением выявила, что большинство из 121 больного относились к группам высокого и умеренного риска — 72 (59,5%) и 43 (35,5%) соответственно, и только 6 (5%) больных были отнесены к группе низкого риска. Этот факт можно связать с поздней диагностикой заболевания из-за позднего обращения пациентов, что ухудшает прогноз при ХМЛ. Исследование влияния уровня риска по шкале Sokal на выживаемость больных показало, что, хотя ОВ и ВБП в каждой прогностической группе несколько отличаются от значений, полученных по кривым выживаемости Каплана—Мейера, эти различия нельзя признать значимыми, поскольку $p > 0,05$ как для ВБП, так и для ОВ. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Kantarjian et al. [11], согласно которым система оценки риска по шкале Sokal утрачивает свою прогностическую значимость в эпоху терапии ингибиторами тирозинкиназы.

Согласно нашим данным, прием иматиниба в дозе 400 мг/сут хорошо переносится. Гематологические побочные эффекты были выражены в легкой степени и отмечались только на 1-м году приема препарата: у 17 (14%) больных в виде анемии 1-й и 2-й степени, у 27 (22,3%) — гранулоцитопении, у 29 (23,9%) больных — тромбоцитопении. Из негематологических побочных явлений следует отметить: периорбитальные отеки у 35 (28,9%) больных, тошноту и рвоту — у 21 (17,3%), повышение активности печеночных ферментов — у 12 (9,9%), сыпь — у 18 (14,9%), боль в мышцах и суставах — у 24 (19,8%), судороги — у 8 (6,6%) больных. В подавляющем числе случаев побочные эффекты были выражены незначительно и поддавались лечению, в связи с чем снижения дозы/прекращения терапии иматинибом не требовалось. Эти результаты коррелируют с данными Международного рандомизированного исследования (International Randomized Study of Interferon and STI571 — IRIS), а результаты 6-летнего катамнестического наблюдения показали, что побочные эффекты стали причиной прекращения приема иматиниба только у 5% больных [14, 15].

В ряде исследований установлено, что побочные эффекты в большинстве случаев развиваются на ранних стадиях лечения и имеют тенденцию к снижению выраженности в динамике на 2-м году лечения [14, 15, 17, 18].

Наблюдавшаяся при лечении иматинибом тенденция к уменьшению тяжелых побочных эффектов,

In this study, we have used Sokal index scoring system on imatinib-treated CP-CML patients. Our data showed that out of 121 patients, the majority was categorized as high-risk group by Sokal scores (the percentage of patients belonged to low, intermediate and high-risk categories for Sokal scores were 5%, 35.5% and 59.5%, respectively). This fact may reflect the country's specific situation when patients have been diagnosed rather late, thus the majority belonged to high-risk group. We have investigated the impact of Sokal scores on survival of the patients. The result showed that although the PFS and OS of each prognostic group were somehow different as by Kaplan—Meier survival curves, these differences were not significant with $p > 0.05$ for both PFS and OS. Our data was consistent with other authors such as Kantarjian et al. [11], according to whom the significance of the Sokal risk assessment system was lost its prognostic impact in the era of TKIs therapy.

Our data showed that imatinib was well tolerated at a daily dose of 400 mg. The adverse effects were mild: 1st and 2nd grades anemia, granulocytopenia and thrombocytopenia were found in 14%, 22.3% and 23.9% patients, respectively. Most adverse effects occurred early in treatment. The most commonly reported adverse effects in 1st year of follow-up of newly diagnosed CML patients treated with imatinib were periorbital edema, nausea, musculoskeletal pain, and rash. We have found out that most adverse effects were mild and manageable; none of our patients had to discontinue imatinib treatment so far. The IRIS trial's authors have come to the conclusion that imatinib has been well tolerated and 6-year follow-up showed that only 5% of patients have discontinued treatment because of the adverse effects [14, 15]. Several authors also have mentioned that majority of adverse events occurred early during therapy course and there was a trend of decrease from 2nd year of imatinib treatment afterward [14, 15, 17, 18]. For the most troublesome adverse effects, myelosuppression (which lead to hematologic adverse events such as anemia, granulocytopenia and thrombocytopenia), the explanation for the trend of decline of these effects was that during the course of therapy, imatinib effectively reduced the number of Philadelphia positive stem cells (which considered to be responsible for hematopoiesis in chronic phase of CML), thus from the 2nd or 3rd year of treatment, normal hematopoietic cells became predominant and therefore normal hematopoiesis was able to regenerate [19, 20].

таких как миелосупрессия, приводящая к развитию анемии, гранулоцитопении и тромбоцитопении, связана с тем, что препарат снижает количество стволовых Ph⁺ клеток, что определяет особенности гемопоэза при ХМЛ в хронической фазе, вследствие чего со 2-го или 3-го года лечения клетки с нормальным гемопоэзом становятся доминирующими, что является предпосылкой для восстановления нормального гемопоэза [19, 20].

Выводы

Таким образом, полученные нами данные по эффективности лечения иматинибом больных ХМЛ во Вьетнаме соответствуют результатам международных исследований по таким показателям, как ПЦО и ПМО, ОВ и ВБП. Показано, что применение иматиниба нивелирует влияние классических прогностических факторов и требует разработки новых подходов к оценке риска для больных ХМЛ.

Conclusion

In conclusion, the results of our study showed the effectiveness of imatinib treatment in Vietnamese CML patients and our results were similar to what reported from international studies, assessed by measurable parameters such as CCyR, CMR, OS, PFS. This study also highlighted that the impact of classical prognostic factors has been minimized with imatinib treatment and there is a need to develop new risk assessment tools for CML in TKIs era.

Acknowledgements

This study was funded in part by the Department of Science, Technology and Training (the Ministry of Health of Vietnam).

Литература

1. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood* 2013; 122:872–884. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
2. Tran Thi Minh Huong, Do Trung Phan. Epidemiology of hematopoietic diseases in northern Vietnam according to statistics data from Institute of Hematology and Blood Transfusion, Bach Mai hospital. *Annu Hematol Sci Res* 2002; 8:15–24.
3. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63:789–799.
4. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS). *Blood* 2010; 116:3758–3765. doi: 10.1182/blood-2010-03-273979.
5. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26:2096–2102. doi:10.1038/leu.2012.85.
6. Rousselot Ph, Guilhot J, Preudhomme C et al. Relationship between molecular responses and disease progression in patients treated first line with imatinib (Im) based regimens: impact of treatment arm within the French Spirit trial from the French CML group (FI LMC). *Blood* 2012; 120:168.
7. Chavan D, Ahmad F, Iyer P et al. Cytogenetic investigation in chronic myeloid leukemia: study from an Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7:423–426.
8. Irfan SM, Bhurgri Y. Clinico-pathological features and outcomes in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with hydroxyurea. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10:591–594.
9. Bhat G, Bhat A, Wani A et al. Polymorphic variation in glutathione-S-transferase genes and risk of chronic myeloid leukaemia in the Kashmiri population. *Asian Pac J Cancer* 2012; 13:69–73.
10. Usmani SZ, Yunus SA, Jamal Y. Overview of chronic myeloid leukemia patients in Pakistan in the pre-imatinib era. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10:1039–1040.
11. Kantarjian H, O’Brien S, Jabbour E et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood* 2012; 119:1981–1987. doi: 10.1182/blood-2011-08-358135
12. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E. Treatment and survival in patients with chronic myeloid leukemia in a chronic phase in West Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:7555–7559.
13. Branford S, Seymour JF, Grigg A et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCR-ABL using strict sensitivity criteria. *Clin Cancer Res* 2007; 13:7080–7085. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0844.
14. Druker BJ, Guilhot F, O’Brien SG et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2408–2417. doi: 10.1056/NEJMoa062867.
15. Hochhaus A, O’Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23:1054–1061. doi:10.1038/leu.2009.38.
16. Kantarjian HM, O’Brien S, Cortes JE et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer* 2003; 97:1033–1041. doi: 10.1002/cncr.11223.

17. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29:1634–1642. doi: 10.1200/JCO.2010.32.0598.
18. Payandeh M, Sadeghi E, Sadeghi M. Non-hematological adverse events of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *J App Pharm Sci* 2015; 5:87–90. doi: 10.7324/JAPS.2015.50213.

Комментарий редакции

При анализе результатов терапии иматинибом обращает на себя внимание возраст больных ХМЛ (медиана возраста 46,5 года), который значительно меньше, чем в европейских странах (медиана возраста 55 лет). Однако авторы справедливо отмечают, что тенденция к преобладанию больных молодого возраста наблюдается и в других азиатских странах (медиана возраста 40–45 лет). Обсуждая особенности клинико-гематологической картины у больных ХМЛ до начала терапии иматинибом, следует отметить, что в исследование включены 23 (20%) больных, начавших лечение в поздней хронической фазе, т. е. через 12 мес после установления диагноза. Вероятно, это было одним из дополнительных факторов, обусловивших столь значительную частоту больных с высокой группой риска по шкале Sokal и отсутствие взаимосвязи неблагоприятных факторов риска до начала терапии и частоты достижения полных цитогенетических и молекулярных ответов. Терапевтическая тактика использования иматиниба в стандартной дозе 400 мг/сут (без эскалации до 600–800 мг/сут при недостаточном ответе) не является стандартной, но в целом она обеспечила хорошие результаты по выживаемости (общей и без прогрессирования) и низкую степень токсичности.

Заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России, профессор, д. м. н. А. Г. Туркина

19. Petzer AL, Eaves CJ, Lansdorp PM et al. Characterization of primitive subpopulations of normal and leukemic cells present in the blood of patients with newly diagnosed as well as established chronic myeloid leukemia. *Blood* 1996; 88:2162–2171.
20. Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011; 25:201–210. doi:10.1038/leu.2010.215.

Editorial Note

Notably, the mean age of CML patients treated in this study (46.5 years) was significantly lower than that in the European countries (55 years). As the authors point out, this tendency towards younger age of CML patients (a mean of 40–45 years) has been also observed in other Asian countries. Twenty-three patients (20%) enrolled in the study started imatinib treatment in the late chronic phase of the disease (12 months after diagnosis or later), which probably contributed to the high proportion of patients with a high Sokal risk score and the low predictive value of risk factors at baseline as regards to attainment of complete cytogenetic or complete molecular response. Treatment with imatinib at a daily dose of 400 mg without dose escalations to 600–800 mg in case of suboptimal response, while not a standard practice, yielded good results in overall and progression-free survival and was well tolerated.

Professor A. G. Turkina, MD, Dr. Sci. (Med.), head of the Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Disorders, National Research Center for Hematology