

ЧИТАНАВА ТАМАРА ВАНГЕЛЬЕВНА

**ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ
ТИРОЗИНКИНАЗ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ В ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЫ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА**

3.1.28. Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Ломана Елза Галактионовна – кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Виноградова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии, и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится ____ 2024 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», по адресу: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» и на сайте www.bloodscience.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 68.1.007.01
доктор медицинских наук

Т. В. Глазанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) представляет собой злокачественное новообразование, характеризующееся неконтролируемым ростом клеток миелоидного происхождения и их пролиферацией в периферической крови. Патогенез заболевания связан с транслокацией между хромосомами 9 и 22, часть гена *ABL* переносится с хромосомы 9 на длинное плечо хромосомы 22, где сливается с геном *BCR* в результате которой образуется аберрантная хромосома 22, называемая Филадельфийской (Ph) [Nowell P., Hungerford D. et al., 1960]. На молекулярном уровне эта транслокация создает онкоген *BCR::ABL*, продуцирующий три различных по молекулярной массе вида белка, обладающих тирозинкиназной активностью [Lugo T. et al., 1990; Deininger M. et al., 2000; Beutler E. et al., 2001; D'Antonio J. et al., 2005].

Терапия ХМЛ основана на использовании ряда небольших молекул, ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), таких как иматиниб – препарат 1-го поколения, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб – препараты 2-го поколения. В настоящее время в РФ зарегистрированы препарат третьего поколения – понатиниб от 24.01.2022 под регистрационным номером ЛП-№ (007819) (РГ-РУ) и первый STAMP-ингибитор асциминиб от 24.01.2023г под регистрационным номером ЛП-№(001723)-(РГ-РУ). Появление ИТК в лечении ХМЛ значительно изменило исход заболевания. Выживаемость пациентов приблизилась к общепопуляционной [Vaccarani M. et al., 2013]. Более того, почти половина пациентов достигают глубокого молекулярного ответа (ГМО), около 10 % больных со стабильным ГМО сохраняют достигнутый ответ и после отмены ИТК.

При этом, проблема резистентности к терапии ИТК все еще остается актуальной. Около 30 % и 50 % больных оказываются резистентными к первой или второй линиям терапии ИТК соответственно [Deininger M. et al., 2009; Hehlmann R. et al., 2017, Garg V. et al., 2009; Giles F. et al., 2010; Ribeiro R. et al., 2015; Лазорко Н. и др., 2015]. Доступность же препаратов третьего поколения и STAMP-ингибитора пока не так высока, особенно в рамках региональных квот.

Как в международных, так и в российских клинических рекомендациях, при неудаче двух и более линий ИТК, пациент должен быть рассмотрен как кандидат для аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТГСК) или направлен на третью и более линию терапии ИТК 3-го поколения. Однако, большинство пациентов не могут быть направлены на аллоТГСК из-за возраста, сопутствующих заболеваний или отсутствия оптимального донора. Кроме того, есть данные, свидетельствующие об отсутствии преимущества по общей выживаемости (ОВ) между аллоТГСК и продолжением консервативной терапии ИТК [Xu LP. et al., 2016]. При этом, по мере использования очередного ИТК нарастает вероятность селекции клонов с новыми генетическими aberrациями и, следовательно, повышается риск прогрессии в фазу акселерации (ФА) и/или бластный криз (БК). Суррогатным маркером ОВ является полный цитогенетический ответ (ПЦО). Так, у пациентов с ПЦО достоверно выше ОВ, чем при его недостижении. Более того, недостижение ПЦО в течение первого года терапии ИТК в первой и во второй линиях негативно влияет на ОВ и является признаком неудачи терапии. В настоящее время для мониторинга ответа на терапию ИТК при ХМЛ чаще используется молекулярно-генетическое исследование – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (РТ-ПЦР) для количественного определения уровня транскрипта гена *BCR::ABL*. Хотя нет абсолютной корреляции между результатами РТ-ПЦР и стандартным кариотипированием, но исследования показывают, что при уровне транскрипта гена *BCR::ABL* $\leq 1\%$ (молекулярный ответ 2) в подавляющем большинстве случаев у пациентов достигнут ПЦО. В связи с этим условно принято приравнивать молекулярный ответ 2 (МО2) к ПЦО [Vaccarani M. et al., 2013].

Наиболее изученными генетическими aberrациями, как основными механизмами резистентности, являются мутации гена *BCR::ABL*. Однако, мутации в хронической фазе (ХФ) определяются менее чем у половины пациентов. Альтернативным механизмом резистентности

считается появление генетических перестроек вне гена *BCR::ABL*. Наряду с этим, на настоящий момент активно изучается роль ускользания лейкемических клеток при ХМЛ от противоопухолевого иммунного ответа в развитии неэффективности ИТК. Наибольший интерес представляют НК клетки, в особенности гаплотипы рецептора KIR на НК клетках [Ali Sara. et al., 2012]. Изучение функционального статуса НК клеток и особенностей гаплотипов его рецепторов у пациентов с резистентностью к ИТК может быть основой для разработки противоопухолевой терапии при ХМЛ. Выявление группы пациентов с неблагоприятным прогнозом на ИТК в третьей линии позволит на раннем этапе направить пациента на аллоТГСК, тем самым сокращая сроки дорогостоящей, но малоэффективной терапии. Это приведет к повышению ОВ пациентов ХМЛ, а также сокращению расходов здравоохранения на лечение пациентов ХМЛ.

Степень разработанности научной темы

Эффективность терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии терапии была изучена в небольших исследованиях разных центров по всему миру. По данным различных исследований, достижение ПЦО колебалось от 11 % в исследовании нилотиниба в третьей линии [Garg R. et al., 2009], до 84 % в исследовании бозутиниба в третьей линии [Hochhause A. et al., 2019]. Достижение БМО от 13 % в исследовании дазатиниба в третьей линии [Garg R. et al., 2009], до 64 % в исследовании бозутиниба в третьей линии [Hochhause A. et al., 2019]. Выбор продолжения консервативной терапии в качестве третьей линии сопряжен с рядом факторов, таких как: коморбидность пациента, возраст, мутационный статус киназного домена гена *BCR::ABL*. На настоящий момент активно обсуждается вопрос эффективности аллоТГСК по сравнению с консервативной терапией в третьей линии у пациентов в ХФ, в особенности без мутации T315I. Прямых сравнений данных групп очень мало. В работе Lomaia E. et al., (2022) были представлены данные сравнения группы консервативной терапии в 3-ей линии, n=73 и группы аллоТГСК в ХФ ХМЛ, независимо от линий терапии, n=66 [Lomaia E. et al., 2022]. С появлением ИТК 3-го поколения, все чаще обсуждается вопрос отсрочки аллоТГСК ввиду высокой эффективности консервативной терапии и независимости результатов трансплантации от количества линий предшествующей терапии в ХФ ХМЛ [Морозова Е. В. автореф. дис...д-ра мед. наук, 2023]. Доступность понатиниба и асциминиба в РФ, особенно в региональном здравоохранении не так высока, поэтому выбор ИТК 2-го поколения в третьей линии должен быть основан на прогностических для каждого пациента факторах.

Что касается противоопухолевого ответа у пациентов с ХМЛ и ролью НК клеток в развитии резистентности, описаны работы по исследованию данного вопроса у пациентов в дебюте заболевания, после терапии иматинибом в первой линии и после терапии дазатинибом в первой линии. Так, у пациентов, предлеченных иматинибом, количество активирующих NKp46 рецепторов экспрессируется значимо больше, нежели в группе пациентов, предлеченных дазатинибом. Однако, ни экспрессия ингибирующих, ни активирующих рецепторов не связана с ответом на терапию [Binotto G. et al., 2014]. Противоположные результаты терапии у предлеченных дазатинибом [Nara R. et al., 2017], где была выявлена высокая экспрессия активирующего NKG2D.

Цель исследования

Оптимизация терапии пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза после неудачи двух линий ингибиторов тирозинкиназ на основании выявленных факторов прогноза.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и скорость достижения полного гематологического ответа, полного цитогенетического ответа, большого молекулярного ответа, параметров общей и беспрогрессивной выживаемости на терапии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения в третьей линии у пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза;
2. Оценить влияние НК-клеточного иммунного ответа на достижение полного цитогенетического ответа на терапии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения в третьей линии у пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза;

3. Выявить предикторы благоприятного прогноза достижения полного цитогенетического ответа/молекулярного ответа 2 на терапии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения в третьей линии у пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза;

4. Разработать алгоритм терапии третьей линии пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза на основе выявленных клинико-лабораторных факторов прогноза.

Научная новизна

Впервые в рамках ретроспективно-проспективного исследования применения ИТК второго поколения в третьей линии терапии определены клинико-лабораторные факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза достижения оптимального ответа на третьей линии терапии, что позволило определить группу пациентов, для которых продолжение консервативной терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии может быть наиболее эффективным.

Впервые проведена оценка НК-клеточного иммунного ответа у пациентов с оптимальным ответом, резистентных к терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии, а также здоровых доноров.

Разработан комплексный алгоритм терапии третьей линии у пациентов в хронической фазе ХМЛ после неудачи двух линий ИТК.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам работы доказано высокое влияние полного цитогенетического ответа, достигнутого на терапии третьей линии, на вероятность общей и беспрогрессивной выживаемости.

Факторами, влияющими на достижение полного цитогенетического ответа на третьей линии терапии, являются различная глубина цитогенетического ответа (Мин/м, ЧЦО, ПЦО) на первых двух линиях терапии, а также до начала третьей линии, молекулярный ответ (>1-10 %) на момент начала третьей линии.

Персонализированный отбор пациентов перед выбором терапии третьей линии, в том числе с использованием данных факторов, позволит отобрать группу пациентов, для которых продолжение консервативной терапии сопряжено с хорошим прогнозом качества и продолжительности жизни.

В случае отсутствия цитогенетического ответа до и на момент начала ИТК в третьей линии, высокой молекулярной нагрузки (>10 %) на момент начала ИТК в третьей линии, рекомендовано направление пациента на выполнение аллотГГСК.

Разработанный алгоритм терапии третьей линии внедрен в работу отделения для оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России и отделения онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. ак. И. П. Павлова Минздрава России.

Методология и методы исследования

Научная методология диссертационного исследования основывается на системном подходе к изучаемой проблеме, и комплексном рассмотрении процессов патогенеза и терапии заболеваний крови опухолевой природы. В работе использованы клинические, статистические и общенаучные методы исследования (наблюдение, измерение, тестирование гипотез). В экспериментальной части работы использованы методы ПЦР исследования, проточной цитофлюориметрии, электрофореза в агарозном геле.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эффективность ингибиторов тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза невысокая – всего около трети пациентов достигают полного цитогенетического ответа. В большинстве случаев пациенты получают полный цитогенетический ответ в течение первого года терапии.

Достижение полного цитогенетического ответа достоверно снижает риск прогрессии в продвинутые фазы и повышает общую выживаемость;

2. Параметры НК-клеточного иммунного ответа не влияли на достижение полного цитогенетического ответа, не отличались у здоровых доноров, пациентов с оптимальным ответом и резистентных к терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии пациентов;

3. Факторами, благоприятно влияющими на достижение полного цитогенетического ответа, являются достижение какого-либо цитогенетического ответа (минимального/малого цитогенетического ответа, частичного цитогенетического ответа, полного цитогенетического ответа) на предшествующих линиях терапии ингибиторов тирозинкиназ, наличие цитогенетического ответа (минимального/малого цитогенетического ответа, частичного цитогенетического ответа) на момент начала третьей линии терапии и/или наличие молекулярного ответа на момент начала терапии ингибиторами тирозинкиназ в третьей линии менее или равно 10 %. Какой-либо цитогенетический ответ или уровень транскрипта гена $BCR::ABL \leq 10\%$ на момент начала терапии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения в третьей линии достоверно увеличивает общую и беспрогрессивную выживаемость;

4. Разработанный на основании факторов прогноза достижения полного цитогенетического ответа алгоритм терапии третьей линии позволит более эффективно и своевременно направлять пациентов для продолжения консервативной терапии или проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные результаты были представлены в виде стендовых и устных докладов, тезисов на конференциях, конгрессах, съездах: 62-м съезде Американского общества гематологов (Virtual, 2020г), IV-ом научно-практической конференции «Актуальные вопросы высоко-технологичной помощи в терапии» (Санкт-Петербург, 2020), на 25-м конгрессе Европейского общества гематологов (Virtual, 2020г), на 17-м съезде Европейского общества по изучению лейкозов (Манхейм, 2021г), IV-ом инновационном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2021г), IV-ом инновационном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2021г), на VI-ом Конгрессе гематологов (Москва, 2022г), на VI-ом Конгрессе гематологов (Москва, 2022г), 1-м дискуссионном клубе им А.Ю. Зарицкого (Санкт-Петербург, 2022), на 64-м съезде Американского общества гематологов (Сан-Диего, 2022г), на 29-ой встрече европейских лидеров в области изучения хронического миелолейкоза (Неаполь, 2023г), 2-м дискуссионном клубе им А.Ю. Зарицкого (Санкт-Петербург, 2023).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови, а именно: п. 6 и п. 13.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность отделения для оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им ВА Алмазова» Минздрава России и отделения онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ: 7 полнотекстовых статей, из них все в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований; 6 тезисов, 2 свидетельства на регистрацию базы данных №2022623097 от 25.11.2022г и программы для ЭВМ №2022663973 от 21.07.2022г.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 рисунками и 18 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и клинической характеристики пациентов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 144 литературных источников: 9 отечественных и 135 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Характеристика пациентов. В ретроспективно-проспективное исследование было включено 131 пациент и 20 здоровых доноров.

Ретроспективная часть исследования включала анализ амбулаторных карт, историй болезни пациентов в первой ХФ ХМЛ, получающий третью линию терапии ИТК второго поколения из 6 центров Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Ретроспективно-проспективная часть исследования характеризовалась определением количества НК клеток методом проточной цитофлюорометрии и ПЦР анализом гаплотипов рецепторов KIR только пациентов, наблюдавшихся и/или наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» на момент инициации третьей линии терапии и здоровых доноров (40 пациентов и 20 здоровых доноров), у которых были доступны биообразцы в Биобанке ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» на момент терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии терапии.

Проведение исследования было одобрено на заседании этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (протокол №040112-22). В исследование были включены пациенты с отсутствием ПЦО или уровнем $BCR::ABL < 1\%$ по международной шкале (IS), без ФА/БК в анамнезе, получающие в качестве третьей линии терапии ИТК 2-го поколения.

Группа здоровых доноров была отобрана из доноров периферической крови Станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова», подписавших согласие на биобанкирование биообразцов периферической крови.

Данным критериям соответствовали 100 пациентов из 131 (мужчины, $n=39/100$ (39 %)). На момент начала терапии третьей линии ИТК медиана возраста пациентов составляла 51 (21–88) год. Большинство пациентов (69/100, 69 %) были младше <60 лет. Терапией первой линии для большинства пациентов ($n=97$ (97%)) был иматиниб. В качестве терапии второй линии ИТК применялись нилотиниб, дазатиниб, иматиниб и бозутиниб у 71 (71 %), 23 (23 %), 1 (1 %) и 5 (5 %) пациентов, соответственно. Медиана времени от момента постановки диагноза ХМЛ, от начала первой и второй линий таргетной терапии до начала терапии третьей линии ИТК составила: 61,5 (7–316) месяцев, 46 (7–156) месяцев и 17 (2,5–96) месяцев, соответственно. Мутации $BCR::ABL$ были идентифицированы у 33/89 (37 %) пациентов после первых двух линий и у 11/14 (78 %) пациентов на третьей линии терапии, в том числе у 5-х пациентов было выявлено по 2 мутации, идентифицированных за три линии терапии, у одного пациента 3 мутации. Итого, у 42/94 (45 %) пациентов были выявлены мутации в разный период времени в течение первых трех линий терапии. Дополнительные хромосомные aberrации были выявлены у 19/100 (19 %) пациентов после неудачи терапии ИТК 1-ой и/или 2-ой. Характеристики ответов на лечение у пациентов непосредственно перед началом терапии ИТК в третьей линии представлены в таблице 1. При отсутствии результатов цитогенетического исследования уровень транскрипта гена $BCR::ABL < 1\%$ расценивался как признак наличия ПЦО [Lauseker M. et al., 2014].

Таблица 1 – Характеристика пациентов перед началом терапии третьей линии ИТК

Характеристика пациентов n=100		
Наилучший ответ	отсутствие ПГО, n (%)	35 (35 %)
	ПГО без ЦО, n (%)	33 (33 %)
	Мин/мЦО, n (%)	16 (16 %)
	ЧЦО, n (%)	16 (16 %)

Продолжение таблицы 1

Характеристика пациентов n=100
Сокращения: ПГО – полный гематологический ответ ЦО – цитогенетический ответ Мин/мЦО – минимальный или малый цитогенетический ответ ЧЦО – частичный цитогенетический ответ

Группа здоровых доноров составила 20 человек, из них 18/20 (90 %) мужчины. Медиана возраста на момент взятия образцов для биобанкирования составила 32 (23–59) лет.

Статистическая обработка данных. В качестве первичных показателей эффективности оценивали вероятность достижения ПГО, ПЦО, БМО.

Для оценки типа распределения количественных переменных использовали W-критерий Шапиро-Уилка. Во всех случаях распределение переменных было отличным от нормального. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и размаха. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процента. Различия между качественными переменными оценивали с использованием критерия χ^2 , а различия между количественными непрерывными переменными с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Общая выживаемость (ОВ) определялась как время от начала терапии ИТК 3-й линии до смерти или последнего визита для живых пациентов. Беспрогрессивная выживаемость (БПВ) определялась как время от начала терапии ИТК 3-й линии до прогрессии заболевания в ФА или БК или до последнего визита для пациентов без прогрессии или смерти (в зависимости от того, какое событие произошло раньше) [Pfirrmann M, et al. 2011, Kantarjian H, et al. 2011]. Вероятность достижения ОВ и БПВ рассчитывали по методу Каплана-Майера. Вероятность достижения ответа оценивали с использованием функции кумулятивной частоты (CIF). Сравнения CIF осуществляли с помощью критерия Грея. Для оценки значимости различий в выживаемости между группами пациентов использовали логранговый критерий. Влияние возможных факторов риска на вероятность достижения ПЦО оценивали с использованием однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса.

Потенциальные предикторы для множественного регрессионного анализа отбирали на основании клинической оценки и обзора литературных данных [Shipe ME, et al, 2019].

Сравнительная характеристика НК клеток, ТНК клеток, НК клеток с экспрессией KIR и НКp46 между 3 группами ввиду ненормального распределения данных, оценивалась с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Лабораторные методы исследования НК клеток. Ввиду того, что большая часть образцов пациентов, проходивших третью линию терапии в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» были забанкированы в виде мононуклеаров периферической крови (РВМС), было решено выполнить иммунофенотипирование НК клеток именно из имеющихся доступных образцов РВМС. Проточная цитофлуорометрия применялась для иммунофенотипирования НК, ТНК клеток и оценки экспрессии их активирующих и ингибирующих рецепторов из фракции периферических мононуклеаров. Оценка гаплотипов KIR рецепторов проведена с помощью ПЦР-набора для определения гаплотипов KIR (производство Miltenyi Biotec, Германия, #130-092-584) и электрофореза в агарозном геле. Результаты оценивались согласно инструкции к ПЦР набору. Определение гаплотипов осуществлялось в программе для ЭВМ <http://www.allelefrequencys.net/kir.asp>, разработанной в 2009 году командой ученых Ливерпульского Университета [Middleton D. et al, 2010].

Результаты исследований

Оценка результатов терапии ИТК второго поколения в третьей линии терапии

На момент сбора данных, медиана длительности терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии составила 22 (1–153) мес. В качестве третьей линии пациенты получали дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб в 60 (60 %), 20 (20 %), 20 (20 %), соответственно.

Оценка гематологического ответа. Полного гематологического ответа не было достигнуто исходно у 35 пациентов. У 24/35 (68,5 %) ПГО достигнут при медиане времени до достижения 3 (0,5 – 16) мес. Впоследствии ПГО был утрачен у 13/24 (54 %) у пациентов, достигших ПГО на третьей линии при медиане времени до утраты 4 (1–91) мес и у 6/65 (9 %) пациентов с ПГО исходно до терапии третьей линии при медиане времени до утраты 8 (4 – 33) мес, $p < 0,001$.

Оценка цитогенетического ответа. При медиане времени терапии ИТК в третьей линии 22 (1–153) мес, полный цитогенетический ответ и/или МО2 [Lauseker M, et al, 2014] был достигнут у 35/100 (35 %) пациентов. Медиана времени до достижения ответа составила 5 (1–22) месяцев. Большинство пациентов 23/35 (66 %) достигли ПЦО/МО2 в течение первых 6 месяцев терапии ИТК в третьей линии. Вероятность достижения ПЦО (МО2) к 6, 12 и 24 месяцам составила 27 % (ДИ 0,70–0,87), 41 % (ДИ 0,51–0,73), 51 % (ДИ 0,38–0,64) соответственно (рис. 1).

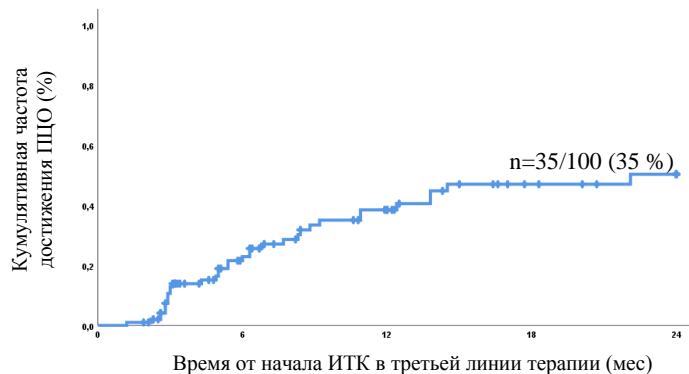


Рисунок 1 – Достижение ПЦО/МО2 у пациентов на ИТК в третьей линии терапии

Полный цитогенетический ответ достигнут у 31/65 (48 %) с ПГО на момент инициации третьей линии ИТК и у 4/35 (11 %) пациентов без ПГО на исходном уровне ($p=0,000$). Вероятность достижения ПЦО к 6, 12 и 24 месяцам составила 39 %, 58 %, 66 % соответственно у пациентов с ПГО и 8 %, 8 %, 23 %, соответственно, у пациентов без ПГО. Медиана времени достижения ПЦО в этих группах не достигнута (рис. 2).

Не наблюдалось различий в группах пациентов без ПГО и с ПГО, но без какого-либо ЦО (мин/мЦО/ЧЦО) ($p=0,233$). Вероятность достижения ПЦО/МО2 к 6, 12 и 24 месяцам составила 8 %, 8 %, 23 %, соответственно, в группе без ПГО и 19 %, 30 %, 30 %, соответственно, у пациентов без какого либо ЦО (мин/мЦО/ЧЦО). Медиана времени достижения ПЦО в этих группах не достигнута.

При этом, частота достижения ПЦО была значительно выше у пациентов с любым исходным цитогенетическим ответом (мин/мЦО, ЧЦО), чем у пациентов без ЦО исходно или без ПГО ($p=0,000$). Вероятность достижения ПЦО/МО2 к 6, 12 и 24 месяцам в группе с любым цитогенетическим ответом (мин/м/ЧЦО) составила 57 %, 80 %, 90 % соответственно.

Между группами с мин/м и частичным цитогенетическими ответами наблюдается также статистически значимая разница ($p=0,047$). Все пациенты с ЧЦО достигли ПЦО/МО2 на третьей линии терапии ИТК второго поколения. Вероятность достижения ПЦО к 6, 12 и 24 месяцам составила 49 %, 59 %, 73 %, соответственно, в группе пациентов с мин/мЦО и 63 %, соответственно.

94 %, 100 %, соответственно, в группе с ЧЦО на момент начала ИТК в третьей линии. Медиана времени достижения ПЦО в группе с мин/мЦО достигнута и составляет 9 мес (ДИ 4,5–13,0). Медиана времени достижения ПЦО в группе с ЧЦО достигнута и составляет 5 мес (ДИ 3,5–6,2).

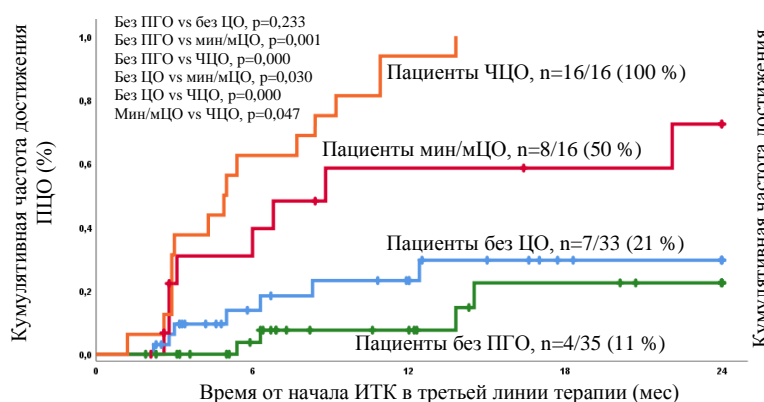


Рисунок 2 – Достижение ПЦО/МО2 у пациентов на ИТК в третьей линии терапии в зависимости от глубины ответа на момент инициации ИТК в третьей линии



Рисунок 3 – Достижение ПЦО/МО2 у пациентов с разным уровнем молекулярного ответа на момент инициации ИТК в третьей линии терапии

Существенная статистически значимая разница была выявлена в группах с разным уровнем молекулярного ответа на момент начала третьей линии терапии ($p=0,000$). Вероятность достижения ПЦО к 6, 12 и 24 месяцам составила 15 %, 21 %, 28 %, соответственно, в группе пациентов с молекулярным ответом более 10 % и 53 %, 77 %, 88 %, соответственно, в группе с молекулярным ответом менее или равно 10 % (рис. 3). Медиана времени до ответа достигнута в группе с молекулярным ответом менее или равно 10 % и составляет 6 мес (ДИ 2,4–9,5). Кумулятивная частота достижения ПЦО/МО2 у пациентов с различным уровнем цитогенетического ответа на момент инициации третьей линии терапии представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Кумулятивная частота достижения ПЦО/МО2 на ИТК в третьей линии в зависимости от исходной глубины цитогенетического ответа

Кумулятивная частота ПЦО, n (%) в разных группах к 6, 12, 24 месяцам	Пациенты без ПГО исходно, n=35	Пациенты без ЦО исходно, n=33	Пациенты с Мин/мЦО исходно, n=16	Пациенты с ЧЦО исходно, n=16	p
К 6 месяцам	8 % (0,89–1,00)	19 % (0,74–1,00)	49 % (0,47–0,99)	63 % (0,19–0,70)	0,047
К 12 месяцам	8 % (0,82–1,00)	30 % (0,61–0,95)	59 % (0,2–0,83)	94 % (0,01–0,41)	0,030
К 24 месяцам	23 % (0,59–1,00)	30 % (0,53–0,92)	73 % (0,09–0,79)	100 % (1,00–1,00)	0,001

Кумулятивная частота достижения ПЦО/МО2 у пациентов с различным уровнем молекулярного ответа на момент инициации третьей линии терапии представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Кумулятивная частота достижения ПЦО/МО2 на ИТК в третьей линии в зависимости от исходной глубины молекулярного ответа

Кумулятивная частота ПЦО, n (%)	Пациенты с молекулярным ответом ≤10 %, n=30	Пациенты с молекулярным ответом >10 %, n=70	p
К 6 месяцам	53 % (0,34–0,72)	15 % (0,84–0,99)	0,001
К 12 месяцам	77 % (0,12–0,47)	21 % (0,72–0,93)	0,000
К 24 месяцам	88 % (0,04–0,39)	28 % (0,59–0,88)	0,000

Утрата ПЦО/МО2 наблюдалась в 13/35 (37%) случаев. Медиана времени до утраты составила 20 (3–46) месяцев.

На последнем визите ПЦО/МО2 сохранялся в 1/4 (25 %), 4/7 (57 %), 5/8 (62,5 %) и 12/16 (75 %) случаев соответственно, в группах без ПГО, с ПГО, но без ЦО, с мин/мЦО, с ЧЦО.

Оценка молекулярного ответа. Большой молекулярный ответ был достигнут в 21/100 (21 %) случаев. Из 21 пациента, у 11 (52 %) достигнут МО4,5. Медиана времени до достижения составила 9 (3–32) месяцев. Большая часть пациентов достигла БМО (МО4,5) в первые 24 месяца терапии, один пациент достиг ответа к 32 месяцам. Вероятность достижения БМО к 12 и 24 месяцам составила 17 % (ДИ 0,74–0,91), 29 % (ДИ 0,60–0,83), соответственно (рис. 4).

БМО достигнут у 4/33 (12 %) в группе без какого-либо ЦО (мин/мЦО или ЧЦО) с медианой времени до достижения 21 (5–32) мес, у 5/16 (31 %) в группе с мин/мЦО при медиане времени до достижения 10 (5–22) мес и у 12/16 (75 %) в группе с ЧЦО при медиане достижения ответа 7 (3–15) мес. Ни у одного пациента без ПГО на момент инициации третьей линии не достигнут БМО. Статистически значимой разницы между группами с минимальным/малым цитогенетическими ответами и группой без цитогенетического ответа нет. Вероятность достижения БМО к 12 и 24 месяцам составила 4 %, 19 %, соответственно, у пациентов без ЦО, 21 %, 42 %, соответственно, у пациентов с мин/мЦО, 66 %, 82 %, соответственно, у пациентов с ЧЦО на момент инициации третьей линии.

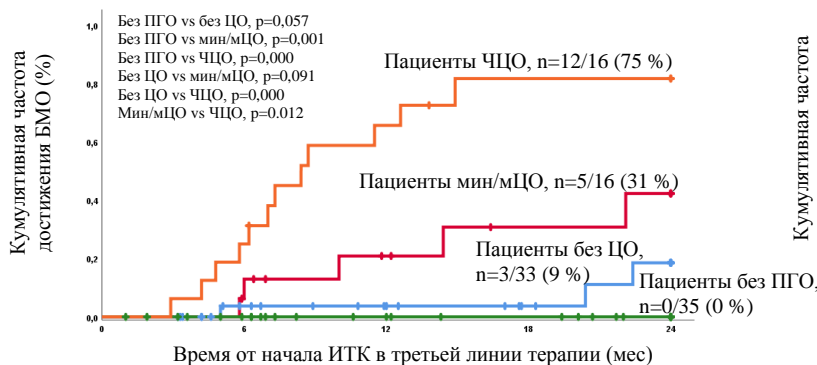


Рисунок 4 – Достижение БМО у пациентов на ИТК в третьей линии терапии в зависимости от глубины ответа на момент инициации ИТК в третьей линии



Рисунок 5 – Достижение БМО у пациентов с разным уровнем молекулярного ответа на момент инициации ИТК в третьей линии терапии

Существенная статистически значимая разница была выявлена в группах с разным уровнем молекулярного ответа на момент инициации третьей линии терапии ($p=0,000$). Вероятность достижения БМО к 12 и 24 месяцам составила 22 %, 11 %, соответственно, в группе пациентов с молекулярным ответом более 10 % и 46 %, 62 %, соответственно, в группе с молекулярным ответом менее или равно 10 % (рис. 5).

Кумулятивная частота достижения БМО у пациентов с различным уровнем цитогенетического ответа на момент инициации третьей линии терапии представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Кумулятивная частота достижения БМО на ИТК в третьей линии в зависимости от исходной глубины цитогенетического ответа

Кумулятивная частота БМО, n (%) в разных группах к 12, 24 месяцам	Пациенты без ПГО исходно (ДИ), n=35	Пациенты без ЦО исходно (ДИ), n=33	Пациенты с Мин/мЦО исходно (ДИ), n=16	Пациенты с ЧЦО исходно (ДИ), n=16	p
К 12 месяцам	0	4 % (0,89–1,00)	21 % (0,60–1,00)	66 % (0,17–0,69)	0,012
К 24 месяцам	0	19 % (0,63–1,00)	42 % (0,34–0,69)	82 % (0,06–0,58)	0,001

Кумулятивная частота достижения БМО у пациентов с различным уровнем молекулярного ответа на момент инициации третьей линии терапии представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Кумулятивная частота достижения БМО на ИТК в третьей линии в зависимости от исходной глубины молекулярного ответа

Кумулятивная частота ПЦО, n (%)	Пациенты с молекулярным ответом $\leq 10\%$ (ДИ), n=30	Пациенты с молекулярным ответом $>10\%$ (ДИ), n=70	p
К 12 месяцам	46 % (0,37–0,75)	22 % (0,95–1,00)	0,000
К 24 месяцам	62 % (0,23–0,64)	11 % (0,78–1,00)	0,001

Утрата ответа произошла всего у 3/21 (14 %) пациентов при медиане времени до утраты 20 (3,5 – 40) месяцев.

Прогрессия заболевания и выживаемость на терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии

Беспрогрессивная выживаемость на терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии терапии

За время наблюдения от третьей линии до последнего визита 60 (3–179) мес, у 27/100 (27 %) пациентов зарегистрирована прогрессия в ФА и/или БК. Из них, у 10/27 прогрессия произошла во время терапии третьей линии. Медиана времени до прогрессии составила 12 (4–38,5) месяцев. В 17/27 (63 %) случаев прогрессия зарегистрирована после отмены ИТК в третьей линии, медиана времени до прогрессирования составила 34 (9–110) месяцев. Более четверти (7/27; 26 %) прогрессий произошли в течение первого года терапии ИТК в третьей линии, что касается остальных случаев, то 4/27 (15 %), 7/27 (26 %), 5/27 (19 %) и 4/27 (15 %) были зарегистрированы в течение второго, третьего, от 3 до 5 лет, и более 5 лет наблюдения соответственно. Как и ожидалось, большинство случаев прогрессий в ФА/БК развилось у пациентов без ПГО на исходном уровне (n=17/35; 48,5 %). Скорость трансформации была ниже в группе с ПГО, но без ЦО (8/33; 24 %), чем в группе без ПГО (17/35 (48,5 %); p=0,031). Пациенты с любым ЦО (мин/мЦО и ЧЦО) на исходном уровне имели аналогичные темпы прогрессирования. Таким образом, ФА и БК были диагностированы у 2/16 пациентов (12,5 %) с мин/мЦО и 0/16 (0 %) пациентов с ЧЦО соответственно (p=0,191).

В анализ беспрогрессивной выживаемости было включено 35 событий: 27/100 (27 %) прогрессий и 8/100 (8 %) смертей, 3/8 (37,5 %) произошедшие вследствие осложнений после аллогенной трансплантации костного мозга и 5/8 (62,5 %) смертей по другим причинам: сердечно-сосудистые заболевания (n=3), вторичные неопластические процессы (n=1) и инфекция SARS-CoV-2 (n=1). Вероятностная 6-месячная, 1-летняя, 2-летняя, 3-летняя БПВ составили 97 % (ДИ 0,87–0,98), 91 % (ДИ 0,76–0,91), 82 % (ДИ 0,61–0,81), 75 % (ДИ 0,58–1,00) соответственно (рис. 6). На рисунке 6 представлен график вероятности беспрогрессивной выживаемости до 96 месяцев. За это время в общей группе произошло 24 прогрессии и 8 смертей (рис. 6), еще 3 прогрессии произошли в 98, 102 и 110 месяцев в группе пациентов без ПГО, с молекулярным ответом более 10 % и без мутаций.

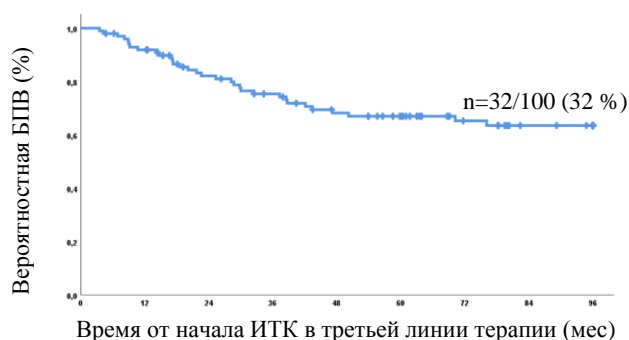


Рисунок 6 – Беспрогрессивная выживаемость в общей группе у пациентов на ИТК в третьей линии терапии

В группе пациентов без ПГО зарегистрировано 17/35 (49 %) прогрессий, 3/35 (9 %) смертей после осложнений аллоТГСК, 2/35 (6 %) смертей по другим причинам. Медиана БПВ в группе без ПГО достигнута и составляет 21 (ДИ 2–84) мес. В группе с ПГО, но без ЦО 8/33 (24 %) прогрессий, 2/33 (6 %) смертей по другим причинам. Медиана БПВ не достигнута в этой группе. В группе с мин/мЦО 2/16 (12,5 %) прогрессий, смертей не зарегистрировано. Медиана БПВ в этой группе не достигнута. В группе с ЧЦО 1/16 (6 %) смерть по другим причинам. Медиана БПВ в этой группе не достигнута. Ожидаемая БПВ была достаточно высокой, без статистически значимых различий в группах с каким-либо ЦО (мин/мЦО vs ЧЦО) ($p=0,6$). Вероятностная БПВ низкая в группах без ПГО и без ЦО (рис.7).

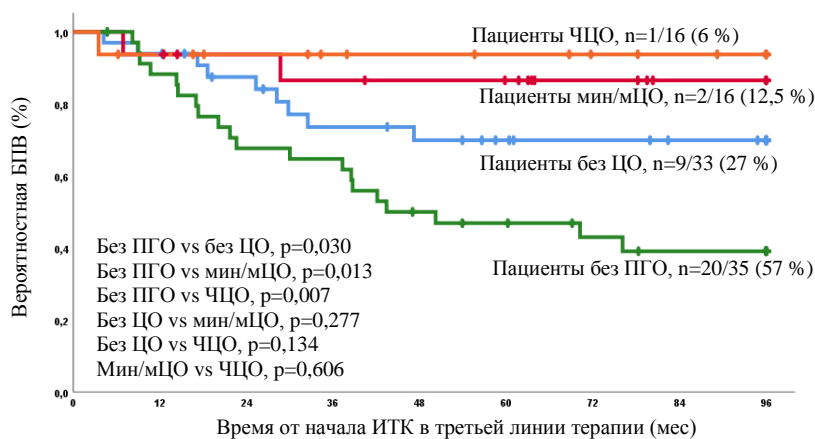


Рисунок 7 – Вероятность БПВ в разных группах пациентов в зависимости от исходного цитогенетического ответа на ИТК в третьей линии

Вероятностные БПВ в группах с различным уровнем цитогенетического ответа представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Вероятностная БПВ в группах пациентов с различным уровнем цитогенетического ответа на момент инициации третьей линии терапии

Вероятность БПВ, n (%)	Пациенты без ПГО исходно (ДИ), n=35	Пациенты без ЦО исходно (ДИ), n=33	Пациенты с Мин/мЦО исходно (ДИ), n=16	Пациенты с ЧЦО исходно (ДИ), n=16	p
К 6 месяцам	97 % (0,77–0,99)	97 % (0,85–1,00)	93 % (1,00–1,00)	93 % (0,82–1,00)	0,204
К 12 месяцам	88 % (0,57–0,89)	93 % (0,74–0,99)	93 % (0,81–1,00)	93 % (0,82–1,00)	0,030
К 24 месяцам	67 % (0,36–0,72)	87 % (0,56–0,92)	93 % (0,81–1,00)	93 % (0,82–1,00)	0,007
К 36 месяцам	64 % (0,30–0,68)	73 % (0,42–1,00)	86 % (0,76–1,00)	93 % (0,76–1,00)	0,006

Существенная статистически значимая разница была выявлена в группах с разным уровнем молекулярного ответа на момент инициации третьей линии терапии ($p=0,003$). Вероятность БПВ к 6, 12, 24, 36 месяцам составили 98 %, 91 %, 77 %, 68 %, соответственно, в группе пациентов с молекулярным ответом более 10 % и 93 %, 93 %, 93 %, 93 %, соответственно, в группе с молекулярным ответом менее или равно 10 % (рис. 8).

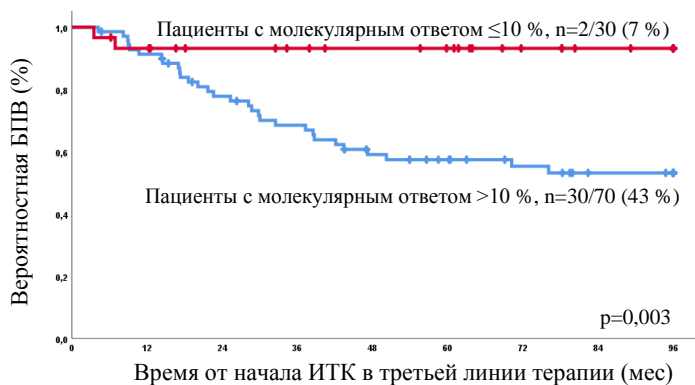


Рисунок 8 – Вероятность БПВ у пациентов с разным уровнем молекулярного ответа на момент инициации ИТК в третьей линии терапии

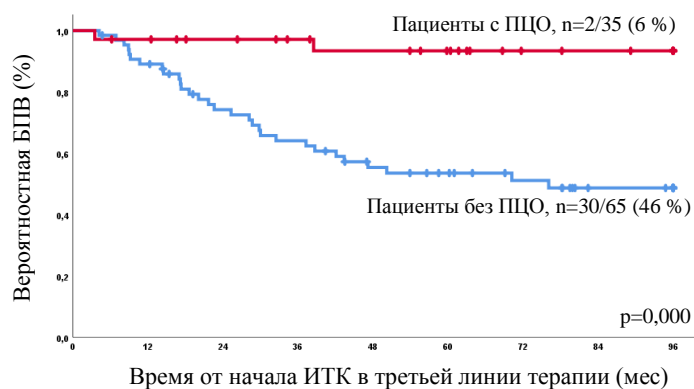


Рисунок 9 – Вероятность БПВ у пациентов с ПЦО/МО2 и без ПЦО/МО2 на ИТК в третьей линии терапии

Прогрессии в ФА/БК зарегистрированы у 2/35 (6 %) пациентов с полным цитогенетическим ответом на ИТК в третьей линии и у 30/65 (46 %) без ПЦО на ИТК в третьей линии ($p=0,000$). Вероятность БПВ к 6, 12, 24, 36 месяцам составила 96 %, 89 %, 74 %, 64 % соответственно, в группе пациентов без ПЦО и 97 %, 97 %, 97 %, 97 %, соответственно, в группе с ПЦО (рис. 9).

Вероятность БПВ у пациентов с различным уровнем молекулярного ответа на момент инициации третьей линии терапии представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Вероятность БПВ у пациентов с различным уровнем молекулярного ответа на момент инициации третьей линии терапии

Вероятность БПВ, n (%)	Пациенты с молекулярным ответом ≤ 10 % (ДИ), n=30	Пациенты с молекулярным ответом >10 % (ДИ), n=70	p
К 6 месяцам	93 % (0,90–1,00)	98 % (0,84–0,98)	0,001
К 12 месяцам	93 % (0,84–1,00)	91 % (0,69–0,89)	0,000
К 24 месяцам	93 % (0,84–1,00)	77 % (0,49–0,75)	0,001
К 36 месяцам	93 % (0,84–1,00)	68 % (0,36–0,85)	0,003

Общая выживаемость на терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии терапии

При медиане времени наблюдения от начала терапии третьей линии до последнего визита 60 (3–179) мес произошло 32/100 (32%) летальных исходов, 21 из которых был связан с прогрессированием ХМЛ, 6 после осложнений аллоТГСК (n=3, аллоТГСК было выполнено из-за БК), 5 смертей произошли по другим причинам [сердечно-сосудистые заболевания, n=3; другие злокачественные новообразования, n=1; и инфекция SARS-CoV-2, n=1(1)]. Лекарственная токсичность не привела к летальному исходу ни в одном случае. Причины смертей в группах в зависимости от глубины исходного ответа представлены в таблице 8.

Вероятностная ОВ в общей группе составила 99 % (ДИ 0,97–1), 93 % (ДИ 0,89–0,98), 85 % (ДИ 0,78–0,92) и 77 % (ДИ 0,65–0,85) к 6, 12, 24, 36 месяцам, соответственно (рис. 10).

Таблица 8 – Причины летальных исходов в группах пациентов с разным цитогенетическим ответом на момент инициации третьей линии терапии

Причины смертей	Пациенты без ПГО, n=35	Пациенты без ЦО, n=33	Пациенты с мин/мЦО, n=16	Пациенты с ЧЦО, n=16	Все	p
Прогрессия	15	8	1	0	24	<0,01
Осложнения после аллоТГСК	3	0	0	0	3	
По другим причинам	2	2	0	1	5	
Все	20	10	1	1	32	

На рисунке 10 представлен график вероятности общей выживаемости до 96 месяцев. За это время в общей группе произошло 30 смертей, еще 2 смерти произошли на 100, 103 месяце в группе пациентов без ПГО, и без ЦО, с молекулярным ответом более 10 %.

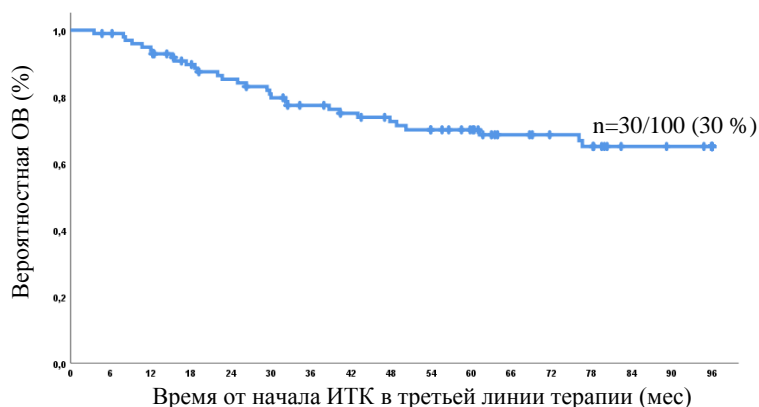


Рисунок 10 – Общая выживаемость в общей группе у пациентов на ИТК в третьей линии терапии

В группе пациентов без ПГО зарегистрировано 20/35 (57 %) смертей, из них 3/20 (15 %) смертей после осложнений аллоТГСК, 2/20 (10 %) смертей по другим причинам. Медиана ОВ в группе без ПГО достигнута и составляет 22 (ДИ 18–104) мес. В группе с ПГО, но без ЦО 10/33 (30 %) смертей, из них 8/10 (80 %) смертей после прогрессий, 2/10 (20 %) смертей по другим причинам. Медиана ОВ не достигнута в этой группе. В группе с мин/мЦО 1/16 (6 %) смертей по причине прогрессирования. Медиана ОВ в этой группе не достигнута. В группе с ЧЦО 1/16 (6 %) смерть по другим причинам. Медиана ОВ в этой группе также не достигнута. Ожидаемая ОВ была высокой, без статистически значимых различий в группах с ЦО (мин/мЦО vs ЧЦО) ($p=0,9$). Вероятностная ОВ низкая в группах без ПГО и без ЦО (рис. 11).

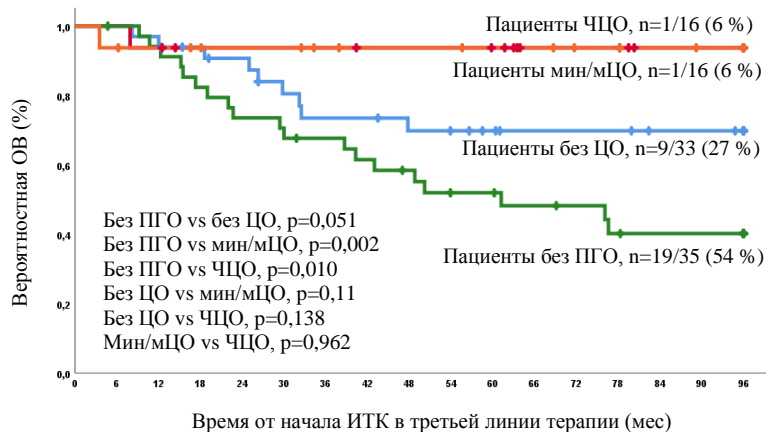


Рисунок 11 – Вероятность ОВ в разных группах пациентов в зависимости от исходного цитогенетического ответа на ИТК в третьей линии

Вероятностные ОВ в группах с различным уровнем цитогенетического ответа представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Вероятностная ОВ в группах пациентов с различным уровнем цитогенетического ответа на момент инициации третьей линии терапии

Вероятность ОВ, n (%)	Пациенты без ПГО исходно (ДИ), n=35	Пациенты без ЦО исходно (ДИ), n=33	Пациенты с Мин/мЦО исходно (ДИ), n=16	Пациенты с ЧЦО исходно (ДИ), n=16	p

Продолжение таблицы 9

Вероятность ОВ, n (%)	Пациенты без ПГО исходно (ДИ), n=35	Пациенты без ЦО исходно (ДИ), n=33	Пациенты с Мин/мЦО исходно (ДИ), n=16	Пациенты с ЧЦО исходно (ДИ), n=16	p
К 6 месяцам	100 % (1,00–1,00)	97 % (0,90–1,00)	93 % (0,95–1,00)	93 % (0,82–1,00)	0,960
К 12 месяцам	91 % (0,86–1,00)	93 % (0,86–1,00)	93 % (0,82–1,00)	93 % (0,82–1,00)	0,198
К 24 месяцам	73 % (0,60–0,90)	90 % (0,81–1,00)	93 % (0,82–1,00)	93 % (0,82–1,00)	0,050
К 36 месяцам	67 % (0,58–0,85)	73 % (0,60–0,97)	93 % (0,82–1,00)	93 % (0,82–1,00)	0,007

Существенная статистически значимая разница была выявлена в группах с разным уровнем молекулярного ответа на момент инициации третьей линии терапии ($p=0,005$). Вероятность ОВ к 6, 12, 24, 36 месяцам составили 100 %, 92 %, 82 %, 71 %, соответственно, в группе пациентов с молекулярным ответом более 10 % и 96 %, 93 %, 93 %, 93 %, соответственно, в группе с молекулярным ответом менее или равно 10 % (рис. 12).

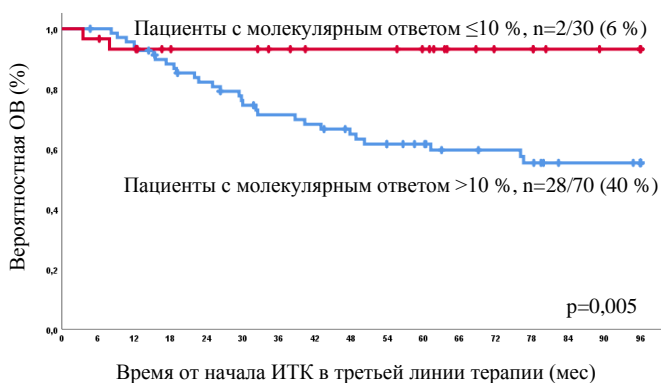


Рисунок 12 – Вероятность ОВ у пациентов с разным уровнем молекулярного ответа на момент инициации ИТК в третьей линии терапии

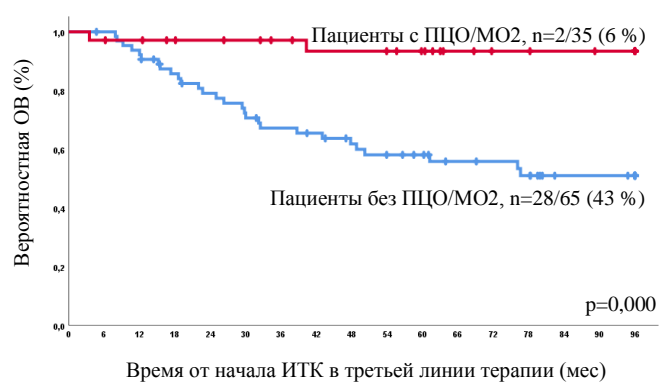


Рисунок 13 – Вероятность ОВ у пациентов с ПЦО и без ПЦО на ИТК в третьей линии терапии

Смерти зарегистрированы у 2/35 (6 %) пациентов с ПЦО на ИТК в третьей линии и у 28/65 (43 %) без ПЦО на ИТК в третьей линии ($p=0,000$). Вероятность ОВ к 6, 12, 24, 36 месяцам составила 100 %, 90 %, 79 %, 67 % соответственно, в группе пациентов без ПЦО и 97 %, 97 %, 97 %, 97 %, соответственно, в группе с ПЦО (рис. 13).

Вероятность ОВ у пациентов с различным уровнем молекулярного ответа на момент инициации третьей линии терапии представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Вероятность ОВ у пациентов с различным уровнем молекулярного ответа на момент инициации третьей линии терапии

Вероятность ОВ, n (%)	Пациенты с молекулярным ответом ≤ 10 % (ДИ), n=30	Пациенты с молекулярным ответом > 10 % (ДИ), n=70	p
К 6 месяцам	93 % (0,90–1,00)	98 % (0,95–1,00)	0,102
К 12 месяцам	93 % (0,84–1,00)	91 % (0,88–0,99)	0,051
К 24 месяцам	93 % (0,84–1,00)	77 % (0,73–0,91)	0,003
К 36 месяцам	93 % (0,84–1,00)	68 % (0,70–0,90)	0,000

Факторы прогноза эффективности терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии терапии

Результаты однофакторного регрессионного анализа выявили, что факторы, связанные с достижением ПЦО на ИТК второго поколения в третьей линии, были следующими:

достижение ПЦО на 1й линии терапии, $p < 0,001$; достижение какого-либо цитогенетического ответа на ИТК 2й линии, $p = 0,006$; наличие какого-либо ЦО на 1й или 2й линиях терапии, $p = 0,001$; наличие ПГО перед ИТК в третьей линии, $p = 0,001$; наличие какого-либо ЦО перед ИТК в третьей линии терапии, $p < 0,001$; молекулярный ответ менее или равно 10% перед ИТК в третьей линии, $p < 0,001$; мутационный статус когда-либо до и на момент начала ИТК в третьей линии, $p = 0,007$.

В многофакторный регрессионный анализ Кокса включены факторы, имеющие наиболее сильное влияние по результатам однофакторного регрессионного анализа. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Многофакторный регрессионный анализ вероятности достижения полного цитогенетического ответа на ИТК 2-го поколения в третьей линии

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	P	Value	Wald Statistic	Pr>Chi2
Какой-либо ЦО (Мин/мЦО, ЧЦО, ПЦО) на 1ой или 2ой линиях терапии	3,93 [0.81; 18.99]	0.01	1,37	1,70	0,08
Какой-либо ЦО (Мин/мЦО, ЧЦО) перед ИТК в 3ей линии	4,35 [1.83; 10.32]	0.05	1,47	3,34	0,00
Мутации	0.51 [0.23; 1.13]	0.10	0,67	-1,65	0,09

По результатам многофакторного анализа выявлено только два фактора, положительно влияющих на достижение ПЦО на ИТК в третьей линии – цитогенетический ответ до ИТК в третьей линии, цитогенетический ответ на первой и второй линиях.

Экспрессия активирующих и ингибирующих рецепторов НК клеток в разных группах пациентов ХФ ХМЛ

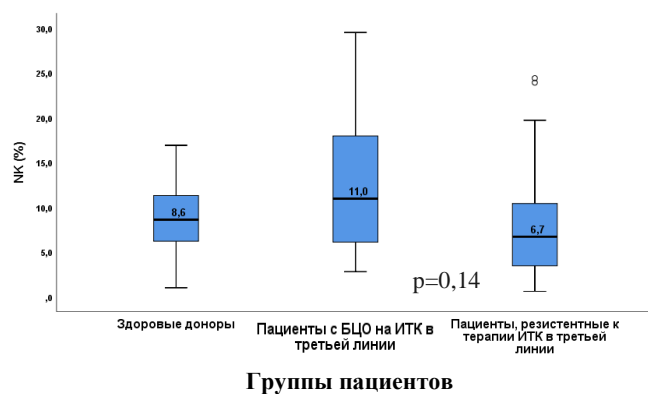
Чтобы установить, как влияет количественная характеристика НК клеток и экспрессия активирующих и ингибирующих лигандов на НК клетках на достижение оптимального ответа на ИТК в третьей линии, анализ был проведен в трех группах в зависимости от достижения/недостижения большого цитогенетического ответа (БЦО Ph+ 0-35 %) на ИТК в третьей линии. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров. В исследование были включены 40 пациентов на ИТК 2-го поколения в третьей линии и 20 здоровых доноров, (мужчины, $n = 36$ (60 %)).

Характеристика групп пациентов на терапии ИТК в 3й линии, включая оценку количества НК клеток представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика групп пациентов на ИТК в 3й линии

Характеристика пациентов $n = 40$		Пациенты с БЦО на ИТК в 3й линии, $n = 20$	Пациенты, резистентные к терапии ИТК в 3ей линии, $n = 20$
Наилучший ответ на ИТК в третьей линии	отсутствие ПГО, n (%)	-	3 (15 %)
	ПГО без ЦО, n (%)	-	15 (75 %)
	Мин/мЦО, n (%)	-	2 (10 %)
	ЧЦО, n (%)	5 (25 %)	-
	ПЦО, n (%)	5 (25 %)	-
	БМО, n (%)	10 (50 %)	-
НК клетки, (%), Ме (разброс)		11 (3–29,5)	6,7 (0,6–24)
ТНК клетки, (%), Ме (разброс)		5,4 (1–17)	4,5 (1,6–23)
НК клетки с экспрессией НКр46, (%), Ме (разброс)		0,7 (0,2–8,0)	0,5 (0–46)
НК клетки с экспрессией KIR, (%), Ме (разброс)		0,2 (0,1–5,3)	0,3 (0–15)

В группе здоровых доноров, количество НК клеток 8,6 % (1–17), количество ТНК 5 % (0,1–14), НК клетки с экспрессией НКр46 0,5 % (0–1,6), НК клетки с экспрессией KIR составили 0,5 % (0–2,5). Количественная характеристика общей группы НК клеток в разных группах представлена на рисунке 14.



Группы пациентов

Рисунок 14 – Сравнительная характеристика количества НК клеток у здоровых доноров, пациентов с БЦО на ИТК в третьей линии и пациентов, резистентных к терапии ИТК в третьей линии

Среди групп пациентов нет достоверных различий в количественной характеристике НК клеток ($p=0,14$), ТНК клеток ($p=0,55$), НК клеток, экспрессирующих KIR рецепторы ($p=0,59$), НК клеток, экспрессирующих NKp46 рецепторы ($p=0,35$).

Оценка гаплотипов KIR рецепторов и их влияние на достижение ПЦО, ОБ и БПВ у пациентов с ХФ ХМЛ

Две группы пациентов и группа здоровых доноров представлена одной этнической группой, что является одним из значимых факторов для сравнительной оценки гаплотипов KIR рецепторов. В таблице 13 представлены данные по активирующим и ингибирующим лигандам KIR-рецепторов, гаплотипам KIR среди групп пациентов и здоровых доноров.

Таблица 13 – Сравнение генов KIR, количества активирующих или ингибирующих KIR, генотипов KIR в группах пациентов с оптимальным ответом, резистентных пациентов, здоровых доноров

KIR		Группа здоровых доноров, n=20, n (%)	Пациенты с БЦО на ИТК в третьей линии, n=20, n (%)	Пациенты, резистентные к терапии ИТК в третьей линии, n=20, n (%)	p
Активирующие KIR	<i>KIR2DS1</i>	6 (30 %)	8 (40 %)	9 (45 %)	0,61
	<i>KIR2DS2</i>	10 (20 %)	13 (65 %)	8 (40 %)	0,28
	<i>KIR2DS3</i>	3 (15 %)	6 (30 %)	6 (30 %)	0,45
	<i>KIR2DS4</i>	13 (65 %)	19 (95 %)	11 (55 %)	0,02
	<i>KIR2DS5</i>	1 (5 %)	5 (25 %)	4 (20 %)	0,21
	<i>KIR3DS1</i>	2 (10 %)	9 (45 %)	6 (30 %)	0,04
Ингибирующие KIR	<i>KIR2DL1</i>	20 (100 %)	19 (95 %)	18 (90 %)	0,35
	<i>KIR2DL2</i>	10 (50 %)	13 (65 %)	9 (45 %)	0,42
	<i>KIR2DL3</i>	19 (95 %)	16 (80 %)	16 (80 %)	0,31
	<i>KIR2DL4</i>	18 (90 %)	20 (100 %)	19 (95 %)	0,58
	<i>KIR2DL5</i>	8 (40 %)	9 (45 %)	5 (25 %)	0,39
	<i>KIR3DL1</i>	6 (30 %)	11 (55 %)	12 (60 %)	0,13
	<i>KIR3DL2</i>	9 (45 %)	19 (95 %)	17 (85 %)	0,01
<i>KIR3DL3</i>	20 (100 %)	18 (90 %)	19 (95 %)	0,35	
Количество активирующих KIR	0	2 (10 %)	1 (5 %)	1 (5 %)	0,76
	1	8 (40 %)	3 (15 %)	7 (35 %)	0,19
	>2	10 (50 %)	16 (80 %)	12 (60 %)	0,14
Количество ингибирующих KIR	6	17 (85 %)	10 (50 %)	3 (65 %)	0,01
	7	2 (10 %)	8 (40 %)	5 (25 %)	0,09
	8	1 (5 %)	2 (10 %)	2 (10 %)	0,83
Генотипы (гаплотипы) KIR	AA	4 (20 %)	3 (15 %)	6 (30 %)	0,50
	Bx	16 (80 %)	17 (85 %)	14 (70 %)	1,00

Из значимых ингибирующих аллелей KIR рецептора, статистически достоверное различие наблюдалось у пациентов с ХМЛ по сравнению со здоровыми донорами в экспрессии *KIR3DL2* аллеля ($p < 0,05$), при этом, экспрессия не отличалась между пациентами с оптимальным ответом 19/20 (95 %) и пациентами, резистентными к терапии 17/20 (85 %) ($p = 0,25$). Не наблюдалось значимых различий в гаплотипах KIR рецепторов в группах здоровых доноров, пациентов ХМЛ с оптимальным ответом и пациентов, резистентных к терапии. У большей части пациентов с ХМЛ, как и у здоровых доноров наблюдался Vx гаплотип KIR рецепторов. Примечательно, что одинаковое количество смертей было выявлено в группе пациентов с гаплотипом A 4/9 (45 %), и с гаплотипом Vx 4/31 (13 %), $p = 0,008$.

В отношении достижения ПЦО на ИТК в третьей линии в зависимости от гаплотипов KIR рецепторов, несмотря на значимое расхождение кривых на рисунке 15, статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,096$). Всего было достигнуто 15/40 (37,5 %) ПЦО в общем в двух группах. В группе с гаплотипом A у 1/9 (11 %) пациентов достигнут ПЦО/МО2. В группе с гаплотипом Vx у 14/31 (45 %) достигнут ПЦО/МО2. Вероятность достижения ПЦО к 6, 12 и 24 месяцам составила 12 %, 12 %, 12 %, соответственно, в группе пациентов с гаплотипом A и 34 %, 54 %, 61 %, соответственно, в группе с гаплотипом Vx. Медиана времени достижения ПЦО в группе с гаплотипом Vx достигнута и составляет 12 мес (ДИ 5–20) мес.

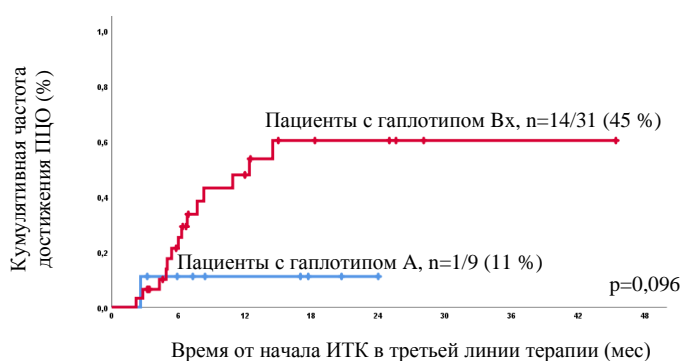


Рисунок 15 – Достижение ПЦО/МО2 на терапии ИТК в третьей линии у пациентов гаплотипами A и Vx KIR рецепторов

Примечательно, что одинаковое количество смертей было выявлено в группе пациентов с гаплотипом A 4/9 (45 %), и с гаплотипом Vx 4/31 (13 %), $p = 0,008$. Медиана ОВ достигнута в подгруппе с гаплотипом A и составила 76 (24–159) мес (рис. 16).

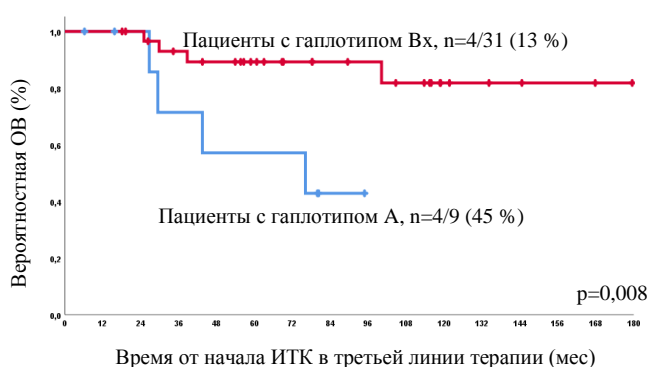


Рисунок 16 – Вероятность ОВ у пациентов с гаплотипом A и гаплотипом Vx на терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии

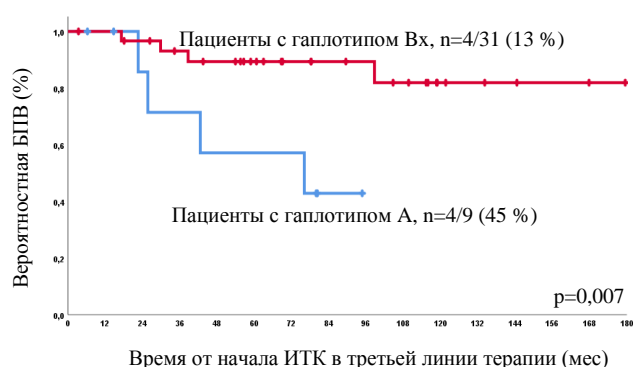


Рисунок 17 – Вероятность БПВ у пациентов с гаплотипом A и гаплотипом Vx на терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии

Количество прогрессий в подгруппе гаплотипа А 4/4 (100 %), в подгруппе гаплотипа Вх 2/4 (50 %), 2 смерти по другой причине (сердечно-сосудистые заболевания и смерть в результате SARS-CoV-2) (рис. 17). Медиана БПВ достигнута в подгруппе с гаплотипом А и составила 76 (24–162) мес.

Оценка статуса пациентов на последнем визите

При медиане времени терапии ИТК в третьей линии 22 (1–153) мес, терапию третьей линии завершили 80/100 (80 %) пациентов во всей группе. Отмена ИТК из-за резистентности, смерти, не связанной с ХМЛ, токсичностью ИТК и ремиссией без лечения произошла в 64/80 (78 %), 5/80 (7 %), 10/80 (13 %) и 1/80 (2 %) случаев соответственно. Среди пациентов, достигших ПЦО на третьей линии 18/35 (51 %) прекратили терапию третьей линии. Причинами отмены были следующими: прогрессирование в 1/18 (6 %), смерть по другим причинам (сердечно-сосудистые заболевания) у 1/18 (6 %), ремиссия без терапии у 1/18 (6 %), вторичная молекулярная резистентность в 1/18 (6 %), вторичная цитогенетическая резистентность у 11/18 (61 %) и токсичность у 3/18 (17 %). На последнем визите, среди пациентов с ПЦО у 16 из 17 (94 %) пациентов наблюдался БМО или лучший молекулярный ответ.

Алгоритм третьей линии терапии пациентов в хронической фазе ХМЛ

Согласно результатам исследования, как общая, так и беспрогрессивная выживаемость были значимо выше в группе с ПЦО/МО2 на ИТК в третьей линии, нежели пациентов, не достигших данный ответ, 3х-летняя БПВ составила 97 % против 64 % в группах пациентов с и без ПЦО/МО2 на третьей линии ($p=0,000$), 3х-летняя ОВ составила 97 % против 67 % в группах пациентов с и без ПЦО/МО2 на третьей линии ($p=0,000$). Выявленные в результате однофакторного и многофакторного анализов предикторы достижения ПЦО, как суррогатного маркера ОВ и БПВ, на ИТК 2-го поколения в третьей линии терапии использованы в разработанном алгоритме третьей линии терапии хронической фазы ХМЛ. Факторами, значимо влияющими на достижение оптимального ответа в третьей линии терапии являлись: достижение какого-либо цитогенетического ответа на 1й или 2й линиях терапии, $p=0,001$; наличие ПГО перед ИТК в третьей линии, $p=0,001$; наличие какого-либо ЦО перед ИТК в третьей линии терапии, $p<0,001$; молекулярный ответ менее или равно 10% перед ИТК в третьей линии, $p<0,001$; мутационный статус когда-либо до и на момент начала ИТК в третьей линии, $p=0,007$. Таким образом, представляется возможным отобрать группу пациентов, как для продолжения консервативной терапии, так и для немедленного рассмотрения вопроса о проведении аллотГСК (рис. 18).

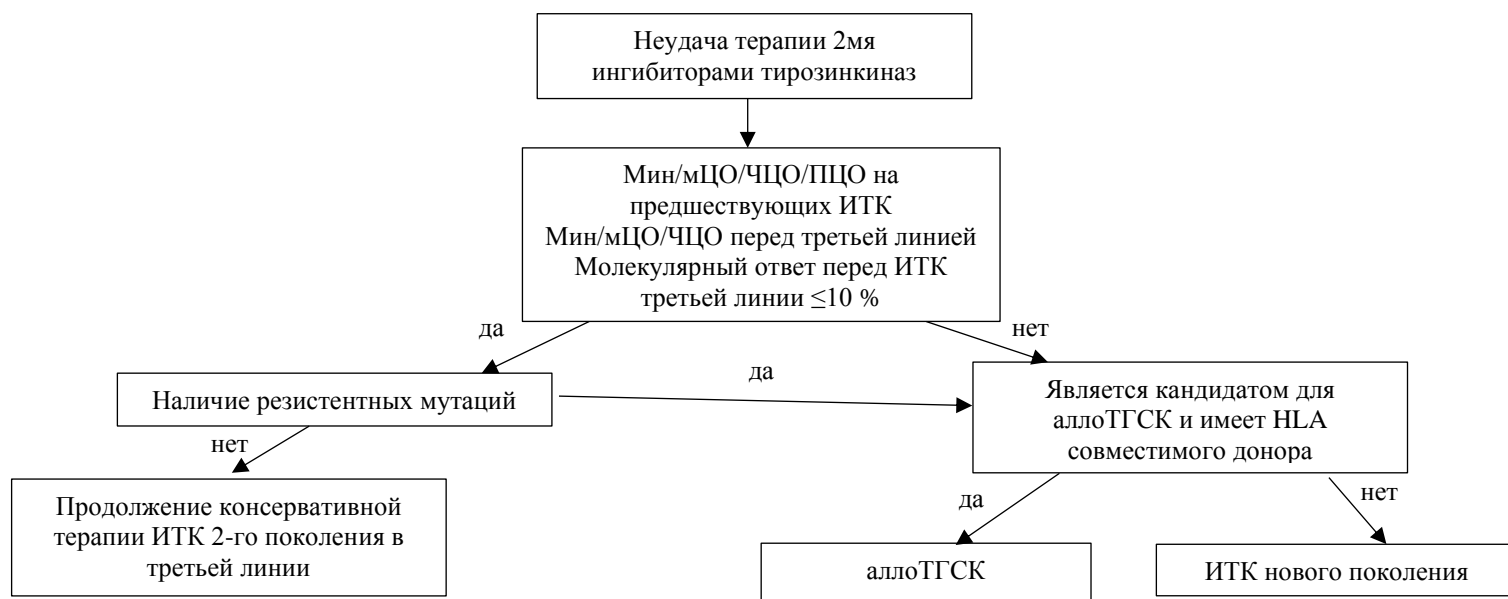


Рисунок 18 – Алгоритм выбора терапии третьей линии пациентов ХФ ХМЛ

ВЫВОДЫ

1. Частота достижения полного гематологического ответа на ИТК 2-го поколения в третьей линии составила 68,5 %, при медиане времени до достижения 3 (0,5–16) месяца, полного цитогенетического /молекулярного ответа 2 составила 35 %, при медиане времени до достижения 5 (1–22) месяцев, большого молекулярного ответа 21 %, при медиане времени до достижения 9 (3–32) месяцев. Вероятностная 3-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость в общей группе составили 77 % и 75 %. Наилучшие результаты общей и беспрогрессивной выживаемости были достигнуты в группе пациентов с полным цитогенетическим ответом на третьей линии терапии и составили 97 %.

2. В характеристике основных звеньев НК-клеточного иммунного ответа не отмечено достоверных различий в группах пациентов с оптимальным ответом, резистентных к терапии третьей линии и здоровых доноров ($p=0,14$).

3. Факторами благоприятного прогноза достижения полного цитогенетического ответа явились: цитогенетический ответ (минимальный/малый, частичный, полный цитогенетические ответы) когда-либо на терапии ингибиторами тирозинкиназ первой и второй линий, цитогенетический ответ (минимальный/малый, частичный цитогенетические ответы) на момент начала третьей линии терапии, молекулярный ответ ≤ 10 % на момент начала третьей линии терапии;

4. Разработан алгоритм третьей линии терапии пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза, основанный на факторах прогноза достижения полного цитогенетического ответа: при наличии какого-либо цитогенетического ответа на предшествующих линиях терапии, а также с молекулярным ответом ≤ 10 %, при отсутствии резистентных мутаций, терапия ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения в третьей линии оправдана и может являться эффективной терапевтической тактикой, в случае отсутствия гематологического, цитогенетического ответов, с молекулярным ответом более 10 %, а также при наличии резистентных мутаций на момент начала третьей линии терапии пациентов следует рассматривать в качестве кандидатов для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или ингибиторов нового поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе терапевтической тактики после неудачи двух линий терапии в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза следует, кроме мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL* рассмотреть следующие факторы: наличие или отсутствие цитогенетического ответа (минимальный/малый, частичный, полный цитогенетические ответы) на ИТК 1 и/или 2 линий терапии, наличие или отсутствие цитогенетического ответа (минимальный/малый, частичный цитогенетические ответы) перед началом терапии третьей линии, а также молекулярный ответ перед началом терапии третьей линии;

2. НК-клеточный иммунный ответ не влиял на достижение полного цитогенетического ответа. Выполнение оценочных тестов НК-клеточного иммунного ответа не оправдано для прогностической оценки эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ в третьей линии;

3. При наличии цитогенетического ответа на первой и/или второй линиях терапии, перед третьей линией терапии, а также при молекулярном ответе менее или равно 10 %, терапия ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии оправдана и может являться эффективной терапевтической тактикой. При отсутствии вышеперечисленных факторов, целесообразно направить пациента на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или терапию новыми ингибиторами тирозинкиназ.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные в рамках проведенного диссертационного исследования, подчеркивают необходимость продолжения изучения прогностических факторов и систем, учитывающих биологические параметры хронического миелоидного лейкоза, противоопухолевого иммунного ответа и самого пациента с целью совершенствования персонализированного подхода к терапии третьей и более линий хронической фазы хронического миелоидного лейкоза. Актуальными темами для дальнейшего изучения являются:

1. Сравнение эффективности терапии ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения, асциминиба, понатиниба в третьей линии у пациентов с благоприятными факторами прогноза достижения полного цитогенетического ответа на третьей линии терапии.
2. Сравнение эффективности терапии третьей линии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения, 3-го поколения и STAMP-ингибитора с аллоТГСК в третьей линии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза.
3. Влияние дополнительных хромосомных aberrаций и мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL* на активность противоопухолевого иммунного ответа, в частности на НК-клеточное звено.
4. Разработка унифицированного алгоритма терапевтической тактики и обследования у пациентов с ХМЛ при неудаче 2х и более линий ингибиторов тирозинкиназ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Из перечня, рекомендованного ВАК:

1. Chitanava, T. Long-term outcomes of third-line therapy with tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia: A real-life experience / T. Chitanava, Yu. Matvienko, V. Shuvaev et al. // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Т. 13. – 1138683.
2. Ломаиа, Е. Г. Предикторы эффективности третьей линии терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хронической фазой хронического миелоидного лейкоза: результаты многоцентрового исследования / Е. Г. Ломаиа, В. А. Шуваев, Т. В. Читанава и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2022. – Т. 15. – №. 3. – С. 271-281.
3. Туркина, А. Г. Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России / А. Г. Туркина, Е. Г. Ломаиа, Т. В. Читанава и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2023. – Т. 16. – №. 1. – С. 54-68
4. Ионова, Т. И. Актуальные аспекты качества жизни у пациентов с классическими Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями в Российской Федерации: обсуждение результатов национальной наблюдательной программы МПН-КЖ-2020 / Т. И. Ионова, Е. А. Андреевская, Т. В. Читанава и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2022. – Т. 15. – №. 2. – С. 176-197.
5. Зайцев, Д. В. Гемтузумаб озогомицин в лечении пациентов с рефрактерным течением острого миелоидного лейкоза, находящихся в критическом состоянии (описание 3 клинических наблюдений) / Д. В. Зайцев, Л. Л. Гиршова, Т. В. Читанава и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2020. – Т. 13. – №. 1. – С. 67-74.
6. Шатилова, А. А. Гилтеритиниб-новая возможность в лечении рецидивов и рефрактерных острых миелоидных лейкозов с мутацией в гене *FLT3*: обзор литературы и описание трех собственных клинических наблюдений / А. А. Шатилова, Л. Л. Гиршова, Т. В. Читанава и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2023. – Т. 16. – №. 1. – С. 69-79.
7. Читанава Т.В., Матвиенко Ю.Д., Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А., Волошин С.В. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022623097 «Факторы прогноза отдаленных результатов терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза: результаты многоцентрового исследования» от 25.11.2022г
8. Читанава Т.В., Матвиенко Ю.Д., Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А., Волошин С.В., Ярочкин Д.А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «2022663979 «Факторы прогноза

отдаленных результатов терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза» от 21.07.2022г

В прочих источниках

1. Lomaia, E. Comparative Characteristics of the Effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitors Vs Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia / E. Lomaia, T. Chitanava, V. Shuvaev et al. // *Blood*. – 2022. – Т. 140. – №. Supplement 1. – С. 12192-12193.
2. Chitanava, T. CML-155 Prognostic Markers of the Effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitors in Third-Line Therapy of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients: Data From a Multicenter Study / T. Chitanava, E. Lomaia, I. Martynkevich et al. // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. – 2022. – Т. 22. – С. S288.
3. Kulemina, O. CML-480 The Clonality of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Chronic Myeloid Leukemia Patients / O. Kulemina, T. Chitanava, R. Vlasik et al. // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. – 2023. – Т. 23. – С. S344.
4. Vlasova, J. Asciminib as a bridge-therapy before allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia / J. Vlasova, E. Morozova, T. Chitanava et al. // *Bone marrow transplantation*. – CAMPUS, 4 CRINAN ST, LONDON, N1 9XW, ENGLAND: SPRINGERNATURE, 2023. – Т. 58. – №. SUPP 1. – С. 49-50.
5. Читанава, Т.В. Эффективность ингибиторов тирозинкиназ в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелолейкоза / Т. В. Читанава, Е. Г. Ломаиа, В. А. Шуваев и др. // *Материалы V конгресса гематологов России – 2020 г. Гематология и трансфузиология. Приложение 1*. 65.1.2020
6. Kuzmina, E. P673: Asciminib management in chronic myeloid leukemia (CML) patients with T315I mutation / E. Kuzmina, E. Lomaia, T. Chitanava et al. // *HemaSphere*. – 2023. – Т. 7. – №. S3. – С. e208218c.
7. Chitanava, T. CML-366: Baseline Cytogenetic Response Level Impact on Survival of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors as Third-Line Therapy: Real-World Data in Five Russian Centers / T. Chitanava, E. Lomaia, V. Shuvaev et al. // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. – 2020. – Т. 20. – С. S242.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АллоТГСК	аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БК	бластный криз
БМО	большой молекулярный ответ
ИТК	ингибиторы тирозинкиназ
Мин/мЦО	минимальный и/или малый цитогенетический ответ
ОВ	общая выживаемость
ПМО	полный (глубокий) молекулярный ответ
ПЦО	полный цитогенетический ответ
ФА	фаза акселерации
ХМЛ	хронический миелолейкоз
ХФ	хроническая фаза
ЧЦО	частичный цитогенетический ответ
<i>BCR::ABL</i> cluster region» и « <i>ABL</i> Abelson»	гибридный белок (англ. fusion protein), название образовано слиянием «BCRbreakpoint
ELN	European LeukemiaNet (Европейское сообщество по изучению лейкозов)
KIR	иммуноглобулиноподобные рецепторы киллерных клеток
LIR	лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор
МНС-I	главный комплекс гистосовместимости I класса
NCR	семейство рецепторов естественной цитотоксичности
Ph-хромосома	филадельфийская хромосома