



УКРАЇНА

(19) UA (11) 12748 (13) U
(51) МПК (2006)
C12Q 1/68
G01N 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРОЦЕС ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ФЛУДАРАБІНОМ ХВОРИХ НА В-КЛІТИННУ ХРОНІЧНУ ЛЕЙКЕМІЮ

1

(21) u200509412

(22) 07.10.2005

(24) 15.02.2006

(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.

(72) Абраменко Ірина Вікторівна, Базика Дмитро Анатолійович, Бебешко Володимир Григорович, Крячок Ірина Анатоліївна, Чумак Анатолій Андрійович

(73) НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ АМН УКРАЇНИ

2

(57) Процес прогнозування ефективності терапії флударабіном хворих на В-клітинну хронічну лейкемію, що включає визначення експресії лейкоцитарного антигену CD38, який відрізняється тим, що ефективність терапії флударабіном визначають за рівнем вірогідності P в формулі $P=1/1+e^{-z}$, де P - вірогідність досягнення позитивної відповіді на терапію у вигляді повної або неповної часткової ремісії, e - основа натуральних логарифмів, та при значенні $P>0,5$ вважається позитивна відповідь, а при значенні $P<0,5$ - негативна.

Корисна модель відноситься до медицини і може бути використана в гематології при лікуванні хворих на В-клітинну хронічну лейкемію (В-ХЛЛ) за допомогою пуринового аналогу - препарату флударабін. Для лікування В-ХЛЛ зараз широко використовуються лікарські препарати пуринового ряду, зокрема препарат флударабін [1-5], однак дотепер не розроблено прогнозування його ефективності.

Існує декілька аналогів по прогнозуванню ефективності застосування лікарських препаратів у хворих на В-ХЛЛ. До них відносяться: визначення стадії захворювання згідно класифікації Rai і Binet [6-9]; рівень Рг-мікроглобуліну у сироватці крові [10], наявність хромосомних мутацій [11], експресія антигену CD38 [12].

Найближчим аналогом корисної моделі є процес прогнозу В-ХЛЛ шляхом визначення експресії антигену CD38, який ми прийняли за прототип [13]. Він передбачає порівняння рівня експресії антигену CD38 у хворого на В-ХЛЛ з відповідним показником у здорових осіб; підвищений рівень вказує на несприятливий прогноз захворювання або агресивний перебіг захворювання. Недоліком вказаного процесу можна вважати відсутність зв'язку з іншими відомими клінічними факторами прогнозу, неможливість визначення вірогідності досягнення позитивної відповіді на терапію. Крім того, автори не пропонують застосування процесу при призначенні хворих флударабіну, який відрізняється від

інших препаратів, що використовуються при лікуванні В-ХЛЛ, більш високою ефективністю та механізмом фармакологічної дії.

Технічним завданням корисної моделі є створення процесу прогнозування вірогідності досягнення позитивної відповіді на терапію флударабіном хворих на В-ХЛЛ.

Поставлене технічне завдання вирішується за рахунок побудови, на основі множинного регресійного аналізу з урахування відомих прогностичних факторів, рівняння логістичної регресії, яке дозволяє визначити вірогідність досягнення позитивної відповіді на флударабін та призначити хворому оптимальний режим терапії (необхідну кількість курсів терапії). Рівняння логістичної регресії враховує не тільки рівень експресії антигену CD38, а й стадію захворювання, яка об'єднує декілька клінічних параметрів захворювання (лімфоцитоз, лімфоденопатія, гепатомегалія, анемія, тромбоцитопенія):

$$P=1/1+e^{-z}, \text{ де}$$

P - вірогідність досягнення позитивної відповіді на терапію у вигляді повної або часткової ремісії;

e - основа натуральних логарифмів 2,71...;

$z=1,7345-2,9023a-1,5838b-0,3825c+1,8311d$;

a - урахування експресії антигену CD38, приймає значення "0" якщо кількість CD38-позитивних клітин не перевищує 50%, і значення "1", якщо кількість CD38-позитивних клітин перевищує 50%;

b - урахування стадії захворювання за класи-

(13) U
(11) 12748
(19) UA

фікацією Binet, приймає значення "1" при стадії А, значення "2" - при стадії В і значення "3" при стадії С захворювання;

с - урахування стадії захворювання за класифікацією Rai, приймає значення "1" при I стадії, значення "2" - при II стадії і значення "3" при III стадії захворювання;

d - кількість курсів терапії флударабіном, яке проведено (або планується провести хворому), приймає значення 1-8.

Чим вище отримане значення Р, тим вищою є вірогідність досягнення позитивного результату на терапію флударабіном. При значення Р нижчих за 0,5, досягнення позитивного результату є маловірогідним.

Запропонований процес дає можливість прогнозування оптимальної тактики лікування, а саме передбачити необхідну кількість курсів лікування для збільшення вірогідності досягнення позитивної відповіді.

Запропонований процес проводиться наступним чином.

1. При первинному обстеженні хворого визначається:

- розмір лімфатичних вузлів, печінки та селезінки при фізикальному дослідженні;

нки при фізикальному дослідженні;

- рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів та тромбоцитів в периферичній крові за допомогою гематологічного аналізатору;

2. На основі вищезазначених показників визначається стадія захворювання за класифікаціями Rai і Binet;

3. Визначається експресія антигену CD38 у хворого прямим імунофлуоресцентним методом;

4. Отримані показники стадії захворювання та рівня експресії антигену CD38 кодуються цифровими значеннями (вид. пояснення до формули) та вносяться в рівняння логістичної регресії.

5. Розраховується показник вірогідності досягнення позитивної відповіді на лікування флударабіном.

Процес прогнозування ефективності терапії флударабіном хворих на В-клітинну хронічну лейкемію був апробований при обстеженні 66 хворих на В-ХЛЛ. При його застосуванні у 63 хворих (95%) вдалось правильно передбачити відповідь на терапію (табл.1). При урахуванні тільки експресії антигену CD38 (за методом-аналогом) - тільки у 55 хворих (83%).

Таблиця 1

Результати прогнозування ефективності терапії флударабіном за запропонованим процесом та реальна відповідь хворих на проведене лікування

Розрахована вірогідність досягнення позитивної відповіді на терапію згідно запропонованого процесу	Досягнута відповідь на терапію; 1 - позитивна у вигляді повної або часткової ремісії; 0 - ремісія не досягнута	Відсоток CD38-позитивних клітин
,02217	0	78,91
,09108	0	81,47
,12395	0	91,76
,12557	0	76,11
,19186	0	38,00
,19186	0	60,00
,19186	0	61,42
,29225	0	0,78
,46893	0	33,06
,46893	0	48,86
,46893	1	76,96
,54751	1	44,36
,56415	1	21,00
,59705	1	11,70
,59705	1	27,50
,70808	1	34,00
,70808	1	34,00
,72044	1	4,61
,77152	1	0,00
,79510	1	27,00
,81219	1	4,33
,86948	1	18,95
,88013	1	17,50
,90241	0	27,71
,90241	1	18,35
,90241	1	55,00
,91368	1	10,79
,93373	1	7,79
,93493	1	7,50

Продовження таблиці 1

,94146	1	7,00
,95505	1	1,67
,95828	1	0,51
,95895	1	0,26
,95931	1	4,38
,95931	1	7,01
,96427	0	4,11
,96427	1	0,47
,96427	1	0,75
,96427	1	2,97
,98055	1	20,63
,98297	1	23,58
,98297	1	32,00
,98297	1	44,11
,98297	1	57,38
,99410	1	0,00
,99410	1	0,00
,99410	1	6,86
,99410	1	6,88
,99539	1	0,94
,99723	1	30,00
,99723	1	34,58
,99723	1	35,09
,99723	1	45,30
,99723	1	64,01
,99723	1	69,80
,99841	1	8,57
,99878	1	1,13
,99891	1	8,28
,99905	1	0,92
,99943	1	28,99
,99974	1	6,58
,99985	1	1,26
,99985	1	5,17
,99985	1	6,02
,99985	1	9,93
,99987	1	0,43

Можливість планування оптимальної тактики лікування за допомогою запропонованого процесу ілюструють наступні випадки:

1. Хворий 3-го, 58 років, стадія захворювання С за класифікацією Binet, IV - за класифікацією Rai, відсоток CD38-позитивних клітин 91,76%. При розрахунку рівняння логістичної регресії отримано значення вірогідності досягнення позитивної відповіді на терапію флударабіном 0,12395 за умов проведення 3 курсів лікування і значення 0,71603 - 6 курсів терапії. Результати лікування підтвердили ці дані: часткова ремісія В-ХЛЛ була досягнута тільки після проведення 6 курсів терапії.

2. Хвора В-го, 49 років, стадія захворювання В за класифікацією Binet, II - за класифікацією Rai, відсоток CD38-позитивних клітин 4,33%. При розрахунку рівняння логістичної регресії отримано значення вірогідності досягнення позитивної відповіді на терапію флударабіном 0,9876 за умов проведення 3 курсів лікування. Подальше спостереження показало, що повна ремісія захворювання була досягнута вже по закінченню другого курсу

терапії.

Процес, що заявляється, може бути впроваджений при проведенні терапії флударабіном в усіх гематологічних відділеннях України за умов визначення стадії захворювання згідно міжнародних класифікаційних схем і проведення імунофенотипування хворих до початку лікування з підрахунком відсотку CD38-позитивних клітин.

Використані джерела літератури:

1. Keating M.J. The use of fludarabine in chronic lymphocytic leukemia and malignant lymphomas. In Hiddemann W, Biihner T, Wormann B, et al. eds. Acute Leukemias V. Experimental Approaches and Management of Refractory Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1996: 572-577.

2. Keating M.J., O'Brien S., Lerner S. et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. Blood 1998;92:1165-1171

3. Clavio M., Miglino M., Spriano M., et al. First line fludarabine treatment of symptomatic chronic lymphoproliferative diseases: clinical results and

molecular analysis of minimal residual disease. *Eur J Haematol.*, 1998; 61: 197-203.

4. Spriano M., Chiurazzi F., Cassibba V. et al. Multicentric prospective randomised trial fludarabine versus chlorambucil and prednisone in previously untreated patients with active B-chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL): First interim report. *Br. J. Haematol.*, 1998;102:191-213.

5. Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.*, 2000; 343: 1750 -1757.

6. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Chronic lymphocytic leukemia: recommendations for diagnosis, staging, and response criteria. *Ann Intern med.*, 1989; 110: 236-238.

7. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-234.

8. Rai K.R. A critical analysis of staging in CLL. In: R.P. Gale, K.R. Rai (Eds.). *Chronic lymphocytic leukemia*. Marcel Dekker Inc., NY, 1986: 241 - 251.

9. Binet J.L., Auguier A., Dighiero G. et al. A new

prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.

10. Keating M.J., Lemer S., Kantarjian H. et al. The serum β_2 -microglobulin level is more powerful than stage in predicting response and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1995; 86 (suppl.I): 606A.

11. Juliusson G., Oscier D., Gahrton G. et al.; for the International Working Party on Chromosomes in CLL (IWCCLL) Cytogenetic findings and survival in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Second IWCCLL complication of data on 662 patients. *Leuk. Lymphoma*, 1991; suppl.: 21-25.

12. Ghia P., Guida G., Stella S. et al. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression. *Blood*, 2003; 101:1262-1269.

13. Choirazzi N., Danie R.N., Tarun W. CD38 as a prognostic indicator in B cell chronic lymphocytic leukemia. Patent US2003082593; C12Q 1/68; G01N 33/574; G01N 15/14G; G01N 33/574C10.