

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-223-226

УДК 575.224:616.155.392-006.44-085-037:615.27

Дмитренко І. В., Мінченко Ж. М., Мартіна З. В., Шляхтиченко Т. Ю., Дмитренко О. О., Дягіль І. С.

### РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА *BCR/ABL1* ЧЕРЕЗ 3 МІСЯЦІ ТЕРАПІЇ ІНГІБІТОРАМИ ТИРОЗИНкіНАЗ – ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЕЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини  
Національної академії медичних наук України» (м. Київ)

iryana.v.dmytrenko@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу гематології та трансплантології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» за темою «Роль мутацій гену *BCR/ABL*, хромосомних, молекулярно-генетичних порушень та імунгенетичних показників у формуванні підходів до оптимізації таргетної терапії хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію у віддалений період після аварії на ЧАЕС», № державної реєстрації 0116U003574.

**Вступ.** Застосування інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) є золотим стандартом у лікуванні хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) [1]. Для визначення відповіді на терапію ІТК проводять оцінку залишкового пулу пухлинних клітин цитогенетичним або молекулярно-генетичним методом на різних етапах терапії. На сьогоднішній день оцінка рівня експресії гену *BCR/ABL1* методом кількісної ПЛР визнана найбільш інформативною. Згідно з рекомендаціями ELNet і NCCN визначено рівень експресії гену *BCR/ABL1*, який відповідає критеріям оптимальної, субоптимальної відповіді та невдачі терапії (первинної резистентності) через 3, 6 та 12 міс. терапії ІТК [2,3]. Проте, головним показником ефективності терапії ІТК є рівень *BCR/ABL1* через 12 міс. терапії. Показано, що пацієнти, у яких через 12 міс. терапії рівень *BCR/ABL1* був 0,1% або менше (оптимальна відповідь), мали доведену кращу загальну виживаність [2]. Пацієнти з рівнем експресії *BCR/ABL1* > 1% через 12 міс. терапії ІТК (первина резистентність) повинні отримувати інше лікування для зменшення ризику прогресії захворювання або смерті [2]. Субоптимальна відповідь, або «попередження» (*BCR/ABL1* від 0,1% до 1% через 12 міс. терапії), означає, що ознаки захворювання і відповіді на лікування вимагають більш частого моніторингу, що дозволить своєчасно внести корективи у разі неефективності лікування [2].

Останнім часом показано, що інформативною щодо подальшого перебігу ХМЛ може також бути оцінка відповіді через 3 міс. терапії ІТК. Кілька досліджень свідчать про те, що пацієнти з рівнем *BCR/ABL1* ≤ 10% через 3 міс. терапії мають більш високу загальну виживаність в порівнянні з пацієнтами, у яких через 3 міс. терапії ІТК рівень *BCR/ABL1* > 10% (95% vs 85%) [4,5]. Визначення ранніх критеріїв несприятливого прогнозу, які дозволять раніше прийняти рішення щодо зміни тактики лікування, є актуальним.

**Метою** нашого дослідження було дослідити прогностичне значення рівня експресії гену *BCR/ABL1* через 3 міс. терапії щодо вірогідності досягнення оптимальної відповіді на терапію інгібіторами тирозинкіназ у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію.

**Об'єкт і методи дослідження.** Проведено ретроспективне дослідження відповіді на терапію ІТК у 161 пацієнта з ХМЛ в хронічній фазі із загальної групи пацієнтів, які перебували на консультативному прийомі у відділенні радіаційної онкогематології і трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології Національного наукового центру радіаційної медицини за період з 2008 по 2019 рр. Всі пацієнти надали інформовану згоду на використання їх біоматеріалу для дослідження. Критерієм відбору була хронічна фаза ХМЛ, наявність дослідження рівня експресії гену *BCR/ABL1* через 3 міс. терапії ІТК та тривалість спостереження більше 12 міс. Медіана віку пацієнтів складала 41 рік (18 – 80 років). Групу обстеження склали 89 чоловіків (55,3%) та 72 жінки (44,7%).

З групи спостереження 141 пацієнт отримував лікування імаїнібом в стартовій дозі 400 мг на добу та 20 пацієнтів – нілотинібом в дозі 600 мг на добу. Тривалість спостереження за пацієнтами на терапії ІТК складала від 12 до 120 міс. (медіана 38 міс.). Частина пацієнтів (83 пацієнта (48,4%)) до призначення ІТК отримувала лікування гідроксисечовиною та/або інтерфероном протягом від 1 до 161 міс. (медіана 3 міс.).

При встановленні діагнозу оцінювали групу ризику за допомогою індексів Sokal та ELTS [6,7]. Рівень експресії гену *BCR/ABL1* визначали методом кількісної зворотньо-транскриптазної полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) з детекцією у реальному часі через 3, 6 та 12 міс. терапії ІТК, далі кожні 6 міс. згідно ELNet рекомендацій [2]. В якості контрольного гену використовували ген *ABL1*. Рівень експресії гену *BCR/ABL1* ≤ 1% вважали еквівалентом повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ). Велика молекулярна відповідь (ВМВ) визначалась як рівень експресії гену *BCR/ABL1* ≤ 0,1 %. Оптимальною відповіддю на терапію ІТК вважали досягнення ВМВ через 12 міс. терапії [2].

Статистичний аналіз проводили з використанням пакету статистичних програм SPSS for Windows (версія 20.0). Різницю між групами порівняння оцінювали за допомогою  $\chi^2$ -тесту та точного критерію Фішера для категоріальних змінних та U-тесту Манна-Уїтні для безперервних змінних. Оцінку порогового значення (cut off) рівня експресії гену *BCR/ABL1* через 3 міс. терапії ІТК для прогнозування ВМВ на 12 міс.

терапії ІТК проводили методом ROC-аналізу (receiver operating characteristic). Для визначення внеску показників динаміки редукції пухлинного клону в прогнозування оптимальної відповіді через 12 міс. терапії ІТК використовували множинний логістичний регресійний аналіз. Фактори, що залишалися значущими у багатофакторному аналізі, інтерпретували як незалежні прогностичні фактори [8]. Розбіжності між параметрами, що порівнювалися, вважали статистично значущими при  $p \leq 0,05$ .

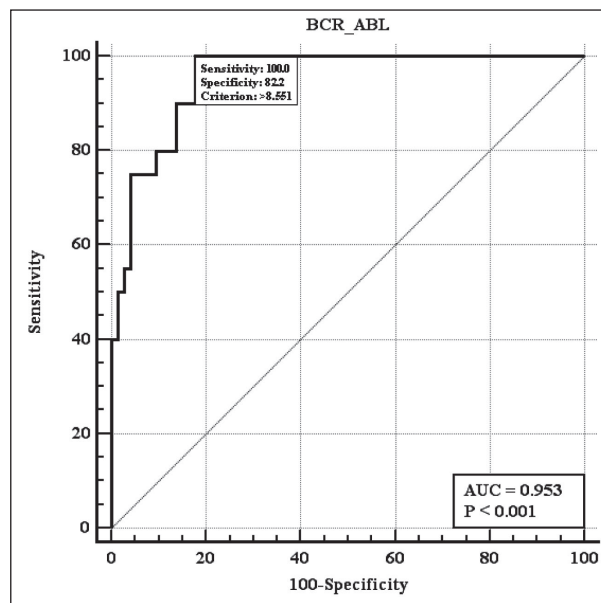
**Результати дослідження та їх обговорення.** Через 12 міс. терапії ІТК в групі спостереження оптимальну відповідь ( $BCR/ABL1 \leq 0,1\%$ ) було досягнуто у 74 пацієнтів (46%), субоптимальну ( $BCR/ABL1$  від 0,1% до 1% включно) – у 47 пацієнтів (29,2%) та резистентними ( $BCR/ABL1 > 1\%$ ) виявилися 40 пацієнтів (24,8%). В подальшому аналізі пацієнтів з субоптимальною відповіддю та резистентних до терапії ІТК було об'єднано в одну групу – пацієнти без оптимальної відповіді,  $n = 87$ .

Було визначено, що оптимальну відповідь через 12 міс. терапії ІТК статистично значуще досягали пацієнти переважно з групи низького ризику за системою Sokal, а також пацієнти, які отримували терапію нілотинібом. Порівняння тривалості лікування до призначення ІТК виявило також коротший термін передлікованості в групі пацієнтів з оптимальною відповіддю порівняно з пацієнтами, які не досягли оптимальної відповіді на терапію ІТК (2 міс. vs 5 міс.,  $p = 0,003$ ) (табл. 1). Подібні результати були отримані нами раніше при аналізі прогностичного значення

**Таблиця 1 – Вплив ініціальних клініко-лабораторних та демографічних показників, застосованого ІТК, а також ступеню редукції пухлинного клону на досягнення оптимальної відповіді через 12 міс. терапії інгібіторами тирозинкіназ у пацієнтів з ХМЛ**

Показник	Оптимальна відповідь через 12 міс. терапії ІТК, n = 74	Відсутність оптимальної відповіді через 12 міс. терапії ІТК, n = 87	Рівень значущості, p
Вік, роки медіана (діапазон)	39 (18 – 80)	41 (21 – 74)	0,738
<b>Стать, n (%):</b> чоловіки жінки	42 (56,8) 32 (43,2)	47 (54,0) 40 (46,0)	0,728
Термін лікування до початку терапії імаїтинібом, міс. медіана (діапазон)	2 (0 – 161)	5 (0 – 130)	0,003*
<b>Транскрипт BCR/ABL1, n (%):</b> e13a2 e14a2	17 (27,9) 44 (72,1)	26 (40,6) 38 (59,4)	0,187
<b>Sokal індекс, %:</b> низький ризик проміжний ризик високий ризик	59,4 25,0 15,6	28,1 53,1 18,8	0,032*
<b>ELTS індекс, %:</b> низький ризик проміжний ризик високий ризик	67,9 25,0 7,1	45,5 40,9 13,6	0,278
<b>ІТК, n (%):</b> Імаїтиніб Нілотиніб	59 (79,7) 15 (20,3)	82 (94,3) 5 (5,7)	0,007*
<b>Рівень експресії гена BCR/ABL1 через 3 міс. терапії ІТК, n (%):</b> $BCR/ABL1 \leq 1\%$ , n=56 $BCR/ABL1 1 - 10\%$ , n=41 $BCR/ABL1 > 10\%$ , n=64	47 (63,5) 20 (27,0) 7 (9,5)	9 (10,3) 21 (24,1) 57 (65,5)	<0,001*

Примітка: \* – статистично значущі розбіжності, ІТК – інгібітори тирозинкіназ.



**Рисунок – Характеристична крива (ROC-крива) моделі прогнозування ризику недосягнення оптимальної відповіді через 12 міс. терапії ІТК у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію залежно від рівня експресії гена BCR/ABL1 через 3 міс. терапії. Критичний поріг тесту складає 8,55%.**

ініціальних клініко-лабораторних та демографічних показників щодо досягнення ВМВ у 1095 пацієнтів з ХМЛ, які отримували терапію ІТК [9]. У групі спостереження ми не виявили впливу віку, статі, типу транскрипту BCR/ABL1 та групи ризику за системою ELTS на вірогідність досягнення оптимальної відповіді через 12 міс. терапії ІТК.

Серед пацієнтів, які через 3 міс. терапії ІТК досягли редукції пухлинного клону до рівня  $BCR/ABL1 \leq 1\%$  оптимальну відповідь зареєстровано у 47/56 (83,9%) пацієнтів. Рівень експресії  $BCR/ABL1$  від 1% до 10% через 3 міс. терапії супроводжувався оптимальною відповіддю у 20/41 (48,8%) пацієнтів. І лише 7/64 (10,9%) пацієнтів, у яких рівень експресії  $BCR/ABL1$  через 3 міс. терапії переважав 10%, досягли оптимальної відповіді протягом наступних 12 міс.

Використання методу побудови кривих операційних характеристик (ROC-аналізу) дозволило встановити порогове значення рівня експресії гена  $BCR/ABL1$  через 3 міс. терапії, яке було прогностично значущим щодо ефективного досягнення оптимальної відповіді на 12 міс. терапії ІТК. Порогове значення експресії гена  $BCR/ABL1$  на 3 міс. терапії ІТК з оптимальною комбінацією чутливості та специфічності складало 8,55% (рис.).

При рівні експресії гена  $BCR/ABL1$  на 3 міс. терапії вище 8,55

% підвищувався ризик недосягнення оптимальної відповіді через 12 міс. терапії ІТК, тобто підвищувалася вірогідність розвитку первинної резистентності до терапії ІТК. При вибраному критичному порозі чутливість моделі складала 100%, специфічність – 82,2%. При проведенні аналізу виявлено дуже добрий зв'язок між показниками: АUC (площа під характеристичною кривою) = 0,953 ( $p < 0,001$ ), що було ознакою дуже доброго прогностичного маркера.

Для визначення внеску показників динаміки редукції пухлинного клону на терапії іматинібом в прогнозування досягнення оптимальної відповіді через 12 міс. терапії ІТК ми включили в нову логістичну регресійну модель визначені незалежні ініціальні прогностичні фактори (термін лікування до призначення ІТК, група ризику за системою Sokal, тип інгібітору) в поєднанні з показником рівня експресії гена *BCR/ABL1* на 3 міс. терапії ІТК (порогове значення 8,55%) (табл. 2). При застосуванні багатофакторного аналізу рівень експресії гена *BCR/ABL1* через 3 міс. терапії ІТК нижче 8,55% та група низького ризику за системою Sokal були незалежними прогностичними факторами щодо досягнення оптимальної відповіді на терапію ІТК. Інформаційна здатність такої моделі 82,0 % ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Рівень експресії гена *BCR/ABL1* через 3 міс. терапії та група низького ризику за системою Sokal були незалежними прогностичними факторами щодо досягнення оптимальної відповіді на терапію ІТК. Розраховано порогове значення експресії гена *BCR/ABL1* на 3 міс. терапії ІТК 8,55 %, перевищення якого асоціювалося з високим ризиком недосягнення оптимальної відповіді через 12 міс. терапії ІТК. Показано, що рівень експресії гена *BCR/ABL1* через 3 міс. терапії є раннім незалежним потужним маркером, який дозволяє ідентифікувати пацієнтів з

**Таблиця 2 – Результати множинного логістичного регресійного аналізу факторів, що обумовлюють досягнення оптимальної відповіді через 12 міс. терапії інгібіторами тирозинкінази**

Показник	Регресійний коефіцієнт В (стандартна похибка)	Рівень значущості, р	Відношення шансів (Exp(B))	95 % ДІ для Exp(B)
Термін лікування до призначення ІТК, міс.	-0,138 (0,089)	0,121	0,871	0,731 – 1,037
Група ризику за системою Sokal: низький ризик vs проміжний та високий ризик	-1,403 (0,699)	0,055	0,246	0,062 – 0,967
ІТК: Іматиніб vs нілотиніб	1,362 (0,943)	0,149	3,903	0,615 – 24,788
<i>BCR/ABL1</i> через 3 міс. терапії ІТК: ≤ 8,55% vs > 8,55%	-1,761 (0,759)	0,020*	5,821	1,315 – 25,771
Константа моделі	0,140 (0,987)		1,150	

Примітка:  $\chi^2$  моделі = 28,162,  $p < 0,001$ , \* – статистично значущі розбіжності, ДІ – довірчий інтервал.

високим ризиком незадовільної відповіді на терапію ІТК в очікувані терміни. Такі пацієнти потребують посиленого нагляду та проведення мутаційного аналізу гена *BCR/ABL1* для вирішення питання про збільшення дози ІТК або переведення на іншу максимально ефективну терапію. Скорочення терміну експозиції клітин в умовах онкогенної *BCR/ABL1* тирозинкінази сприятиме мінімізації ризику появи нових мутацій та розвитку резистентності до терапії ІТК.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у подальшому пошуку ранніх прогностичних маркерів щодо відповіді на терапію ІТК, а саме у вивченні значущості рівня *BCR/ABL1* через 1 міс. терапії, а також дослідженні прогностичного значення динаміки редукції експресії гена *BCR/ABL1* на ранніх етапах терапії відносно базового рівня в дебюті захворювання. Перспективним є також визначення прогностичного значення та порогового рівня *BCR/ABL1* на ранніх термінах 2-ї лінії терапії ІТК у хворих на ХМЛ, резистентних до іматинібу.

Автори висловлюють подяку всім лікарям-гематологам, організаторам охорони здоров'я та благодійному фонду пацієнтів «Крапля крові» за допомогу в організації діагностики і моніторингу пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією.

### Література

- Mancini M, Bavaro L, Cavo M, Martinelli G, Soverini S. Chronic myeloid leukemia: the paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. *Molecular Cancer*. 2018;17:49.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European Leukemia. Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
- Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(9):1108-35.
- Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012;26:2096-102.
- Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, et al. Velocity of early *BCR/ABL* transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia*. 2014;28:1988-92.
- Pfirschmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkopppele G, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(1):48-56.
- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-99.
- Sharashova EE, Holmatova KK, Gorbatova MA, Grzhibovskij AM. Primenenie mnozhestvennogo logisticheskogo regressionnogo analiza v zdravookhraneniі c ispol'zovaniem paketa statisticheskikh programm SPSS. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2017;4:5-26. [in Russian].
- Dmytrenko IV, Diahil IS, Minchenko ZhM, Martina ZV, Fedorenko VH, Shliakhtychenko YU, et al. Prognostychni faktory vidpovidi na terapiu inhibitoramy tyrozynkinaz vukrainskii kohorti patsiientiv z khronichnoiu mieloidnoiu leikemiіiu. *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu imeni Tarasa Shevchenko. Seriya: Problemy rehuliatcii fiziologichnykh funktsii*. 2018;24:17-24. [in Ukrainian].

### РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА *BCR/ABL1* ЧЕРЕЗ 3 МІСЯЦІ ТЕРАПІЇ ІНГІБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ – ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЕЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Дмитренко І. В., Мінченко Ж. М., Мартина З. В., Шляхтиченко Т. Ю., Дмитренко О. О., Дягіль І. С.

**Резюме.** З метою дослідження прогностичного значення рівня експресії гена *BCR/ABL1* через 3 міс. терапії щодо вірогідності досягнення оптимальної відповіді на терапію інгібіторами тирозинкіназ (ІТК) у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) був обстежений 161 пацієнт з ХМЛ. Моніторинг відповіді на терапію ІТК проводили методом ЗТ-ПЛР з детекцією в реальному часі. Оптимальну відповідь через 12 міс. терапії ІТК досягли переважно пацієнти з рівнем *BCR/ABL1*  $\leq 1\%$  (83,9%), порівняно з 48,8% пацієнтів з рівнем *BCR/ABL1* від 1% до 10% та 10,9% пацієнтів з рівнем *BCR/ABL1*  $> 10\%$  на 3 міс. терапії ( $p < 0,001$ ). Розрахований рівень *BCR/ABL1*  $\leq 8,55\%$  через 3 міс. терапії асоціювався з високою вірогідністю досягнення оптимальної відповіді на 12 міс. терапії ІТК ( $p < 0,001$ ). *BCR/ABL1* через 3 міс. терапії є раннім незалежним потужним маркером, який дозволяє ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком незадовільної відповіді на терапію ІТК в очікувані терміни.

**Ключові слова:** хронічна мієлоїдна лейкемія, ген *BCR/ABL1*, молекулярний моніторинг, інгібітори тирозинкіназ, прогностичні фактори.

### УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *BCR/ABL1* ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ – ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ

Дмитренко И. В., Минченко Ж. Н., Мартина З. В., Шляхтиченко Т. Ю., Дмитренко Е. А., Дягиль И. С.

**Резюме.** С целью исследования прогностического значения уровня экспрессии гена *BCR/ABL1* через 3 мес. терапии относительно вероятности достижения оптимального ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у больных хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ) был обследован 161 пациент с ХМЛ. Мониторинг ответа на терапию ИТК проводили методом ОТ-ПЦР с детекцией в реальном времени. Оптимальный ответ через 12 мес. терапии ИТК достигли преимущественно пациенты с уровнем *BCR/ABL1*  $\leq 1\%$  (83,9%) по сравнению с 48,8% пациентов с уровнем *BCR/ABL1* от 1% до 10% и 10,9% пациентов с уровнем *BCR/ABL1*  $> 10\%$  на 3 мес. терапии ( $p < 0,001$ ). Рассчитанный уровень *BCR/ABL1*  $\leq 8,55\%$  через 3 мес. терапии ассоциировался с высокой вероятностью достижения оптимального ответа на 12 мес. терапии ИТК ( $p < 0,001$ ). Уровень *BCR/ABL1* через 3 мес. терапии является ранним независимым мощным маркером, который позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском неудовлетворительного ответа на терапию ИТК в ожидаемые сроки.

**Ключевые слова:** хроническая миелоидная лейкемия, ген *BCR/ABL1*, молекулярный мониторинг, ингибиторы тирозинкиназ, прогностические факторы.

### *BCR/ABL1* GENE EXPRESSION RATE AT 3 MONTHS OF THYROSINKINASE INHIBITORS THERAPY AS A PROGNOSTIC FACTOR OF THERAPY RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Dmytrenko I. V., Minchenko Zh. M., Martina Z. V., Shlyakhtychenko T. Y., Dmytrenko O. O., Dyagil I. S.

**Abstract.** Evaluation of the tyrosinekinase inhibitors (TKIs) therapy response in patients with chronic myeloid leukemia (CML) is based on determination of the residual tumor cells rate at the different stages of the therapy. The main indicator of the TKI therapy efficacy is the rate of *BCR/ABL1* gene at 12 months of the therapy but determination of the earliest markers of adverse prognosis is actual.

The aim of the study was to investigate the prognostic value of *BCR/ABL1* gene expression level at 3 months of therapy regarding the probability of achieving an optimal response on the tyrosinekinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia.

The retrospective study of the TKI therapy response in 161 CML patients with chronic phase (89 men (55.3%) and 72 women (44.7%)) was conducted. The median age of patients was 41 years (18-80 years). In the observation group 141 patients received imatinib at a starting dose of 400 mg per day and 20 patients received nilotinib at a dose of 600 mg per day. The duration of patients follow-up on TKI therapy ranged from 12 to 120 months (median 38 months). 83 patients (48.4%) were treated with hydroxyurea and/or interferon for 1 – 161 months before being assigned to TKI (median 3 months). The *BCR/ABL1* gene expression was determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) with real-time detection after 3, 6, and 12 months of TKI therapy, and every 6 months thereafter.

Univariable analysis showed that low-risk Sokal score, nilotinib therapy, shorter duration of treatment prior to TKI prescribing and a deeper response at 3 months of TKI therapy were the prognostic factors of the optimal response at 12 months of therapy. We calculated threshold of *BCR/ABL1* at 3 months of TKI therapy (*BCR/ABL1*  $\leq 8.55\%$ ) with favorable prognosis for the effective achievement of the optimal response at 12-month of TKI therapy. The sensitivity of the model was 100%, specificity – 82.2%. Applying of multivariable logistic regression revealed the independent prognostic factors for achieving of the optimal response at 12-month of TKI therapy: the rate of *BCR/ABL1* at 3 months of TKI therapies below 8.55% and the low-risk Sokal score. The information ability of this model was 82.0% ( $p < 0.001$ ).

It was shown that the rate of the *BCR/ABL1* after 3 months of TKI therapy is an early independent potent prognostic marker that allows to identify patients at high risk of poor response on TKI therapy. Early criteria of adverse prognosis will allow to transfer the patient to the most effective therapy for the shortest term and to prevent the clinical manifestations of TKI resistance. Reducing the duration of cell exposure under oncogenic *BCR/ABL1* tyrosinekinase will minimize the risk of new mutations appearance and therefore shorten the probability of TKI resistance development.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, *BCR/ABL1* gene, molecular monitoring, tyrosine kinase inhibitors, prognostic factors.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.  
Стаття надійшла 24.08.2019 року