

DOI: 10.33741/0435-1991.40.07

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РАННЬОЇ РЕДУКЦІЇ ПУХЛИННОГО КЛОНУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ НА ТЕРАПІЇ НІЛОТИНІБОМ, У ЯКИХ ТЕРАПІЯ ІМАТИНІБОМ БУЛА НЕЕФЕКТИВНОЮ

І. В. Дмитренко, Ж. М. Мінченко, Т. Ю. Шляхтиченко,
О. О. Дмитренко, В. В. Шолойко, В. Г. Федоренко, І. С. Дягіль

*Державна установа «Національний науковий центр
радіаційної медицини НАМН України», Київ, Україна*

Резюме

Актуальність. Впровадження в клінічну практику нілотинібу у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ), резистентних до іматинібу, робить актуальним визначення ранніх критеріїв ефективності терапії інгібіторами тирозинкінази другої лінії.

Мета роботи: дослідження прогностичного значення рівня експресії гена *BCR/ABL1* через 3 та 6 міс. терапії нілотинібом у хворих на ХМЛ, у яких терапія іматинібом була неефективною.

Матеріали і методи. Обстежено 129 пацієнтів з ХМЛ, резистентних до терапії іматинібом. Всі пацієнти отримували терапію нілотинібом в дозі 800 мг на добу. Рівень експресії гена *BCR/ABL1* визначали методом кількісної зворотньо-транскриптазної полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР). Оцінювали ефективність терапії за рівнем редукції експресії гена *BCR/ABL1* до рівня повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ), великої молекулярної відповіді (ВМВ) та глибокої молекулярної відповіді (МВ4) через 12 міс. та 24 міс. терапії, динаміку досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4, а також 4-річну загальну виживаність (OS), безпідйїну виживаність (EFS) та виживаність без прогресії (PFS).

Результати. *BCR/ABL1* ≤ 10% через 3 міс. терапії асоціювався з високою вірогідністю досягнення ПЦВ та ВМВ, а рівень *BCR/ABL1* ≤ 1% через 3 міс. асоціювався з більшою вірогідністю досягнення МВ4. Пацієнти з *BCR/ABL1* ≤ 1% на 6 міс. терапії нілотинібом мали кращу 4-річну безпідйїну виживаність, виживаність без прогресії та загальну виживаність порівняно з пацієнтами з *BCR/ABL1* > 1% (91,7% vs 64,7%; 100% vs 73,2%; 100% vs 84,9% відповідно).

Висновки. Рівень експресії гена *BCR/ABL1* через 3 та 6 міс. терапії нілотинібом у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, у яких терапія іматинібом була неефективною, є раннім маркером прогнозу відповіді на терапію.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія; нілотиніб; резистентність; ген *BCR/ABL1*; ефективність терапії.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.
Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

PROGNOSTIC VALUE OF TUMOR CLONES EARLY REDUCATION IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA ON NILOTINIB TREATMENT WHO FAILED IMATINIB

I. V. Dmytrenko, Zh. M. Minchenko, T. Yu. Shliakhtychenko,
O. O. Dmytrenko, V. V. Sholoiko, V. G. Fedorenko, I. S. Dyagil

*State Institution «National Research Center for Radiation Medicine
of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

Abstract

Background. The introduction of Nilotinib as an alternative treatment in patients with chronic myeloid leukemia (CML) who are resistant to imatinib requires to identify the early markers of tyrosine kinase inhibitors second-line therapy efficacy. The BCR/ABL1 level at 3 months can predict outcomes of frontline therapy with Imatinib. However, there is insufficient data for efficacy prognostic markers of Nilotinib therapy following Imatinib therapy failure.

The aim of the study was to estimate the prognostic value of BCR/ABL1 gene expression levels at 3 and 6 months of Nilotinib therapy in patients with CML who failed Imatinib.

Materials and methods. A total of 129 CML patients receiving Nilotinib after Imatinib failure were examined. All patients provided informed consent to the use their biomaterial for the study. The median age of the patients was 38 years (18–70 years). For all patients Nilotinib was prescribed at a daily dose 800 mg. The duration of Nilotinib treatment was 42 months (12–106 months). The BCR/ABL1 expression level was determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR). The therapy efficacy was evaluated by BCR/ABL1 expression reduction to the level of complete cytogenetic response (CCR), major molecular response (MMR), and deep molecular response (MR4) after 12 months and 24 months of Nilotinib therapy, the dynamics of CCR, MMR and MR4 achievement, as well as 4-year overall survival (OS), event-free survival (EFS) and progression-free survival (PFS).

Results. Patients with BCR/ABL1 ≤ 10% at 3 months of therapy showed higher likelihood of achieving a CCR and MMR, and a BCR/ABL1 ≤ 1% level at 3 months associated with a probability of achieving a MR4. The 6-months BCR/ABL1 gene expression level was the most informative in predicting 4-year EFS, PFS, and OS. Better 4-year EFS, PFS and OS were observed in patients with BCR/ABL1 ≤ 1% compared with patients with BCR/ABL1 > 1% at 6 months of Nilotinib treatment (91.7% vs 64.7%; 100% vs 73.2%; 100% vs 84.9% respectively).

Conclusions. BCR/ABL1 gene expression levels at 3 months and 6 months of Nilotinib therapy after Imatinib failure in CML patients are the early prognostic markers of short-term and long-term Nilotinib therapy outcomes.

Keywords: *chronic myeloid leukemia; nilotinib; resistance; BCR/ABL1 gene; therapy efficacy.*

Вступ

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) – мієлопроліферативне захворювання, розвиток якого пов'язують з появою в стовбурових клітинах кісткового мозку філадельфійської хромосоми (Ph-хромосоми) внаслідок транслокації t(9;22). Така хромосомна перебудова призводить до утворення химерного гена BCR/ABL1 та експресії химерного протеїна BCR/ABL, який є активною тирозинкіназою [1]. Інгібітори тирозинкіназ (ІТК), застосування яких є золотим стандартом в лікуванні ХМЛ, вбудовуються в АТФ-зв'язуючу кишеню кіназного домену та інгібують кіназну активність BCR/ABL. Результати академічних клінічних випробувань та щоденної клінічної практики показали, що призначення іматинібу (першого представника ІТК) дозволяють отримати тривалу ремісію у більшості пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі [2, 3]. Проте, незважаючи на успіхи, досягнуті у лікуванні із застосуванням іматинібу, 20–30% пацієнтів з ХМЛ практично не відповідають на таку терапію [4, 5].

Наявність первинної резистентності до іматинібу обґрунтувала необхідність розвитку ІТК наступних поколінь. В Україні з 2008 р. в якості препарату другої лінії терапії при неефективності або токсичності іматинібу застосовують нілотиніб (<http://mozdocs.kiev.ua>). Впровадження в клінічну практику нілотинібу у пацієнтів, резистентних до іматинібу, робить актуальним визначення ранніх критеріїв ефективності терапії ІТК другої лінії. Для пацієнтів, які отримують терапію ІТК першої лінії (іматиніб), тривалий час основним критерієм відповіді на терапію вважали рівень експресії химерного гена через 12 міс. лікування [6]. Проте переконливо доведено та підтверджено багатьма дослідженнями, що рівень експресії гена BCR/ABL1 вже через 3 міс. терапії є раннім інформативним маркером, який дозволяє виділити пацієнтів з високим ризиком резистентності до іматинібу та прогресії захворювання [7,8,9]. У випадку застосування нілотинібу в якості другої лінії терапії згідно рекомендацій ELNet 2013 оптимальною відповіддю вважається редукція пухлинного клону через 12 міс. терапії до рівня $BCR/ABL1 \leq 1\%$, а також $BCR/ABL1 \leq 0,1\%$ на будь-якому етапі терапії [6]. Питання щодо ранніх сурогатних маркерів відповіді на другу лінію терапії залишається невирішеним.

Метою нашого дослідження було дослідити прогностичне значення рівня експресії гена BCR/ABL1 через 3 та 6 міс. терапії нілотинібом у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, у яких терапія іматинібом була неефективною.

Матеріали і методи

Проведено ретроспективне дослідження відповіді на терапію нілотинібом у 129 пацієнтів з ХМЛ, у яких терапія іматинібом була неефективною. Всі пацієнти 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. та надали інформовану згоду на використання їх біоматеріалу для дослідження. Критерієм відбору була відсутність або втрата оптимальної відповіді на терапію іматинібом (рівень $BCR/ABL1 > 0,1\%$ через 12 міс. терапії іматинібом), наявність дослідження рівня експресії гена $BCR/ABL1$ через 3 міс. та/або 6 міс. терапії нілотинібом та тривалість спостереження на терапії нілотинібом більше 12 міс. В групі обстежених пацієнтів (129 пацієнтів) у 52 пацієнтів було проведено дослідження рівня експресії гена $BCR/ABL1$ через 3 міс. терапії нілотинібом, у 86 пацієнтів – через 6 міс. терапії, у 9 пацієнтів через 3 та 6 міс. терапії. Медіана віку пацієнтів складала 38 років (18–70 років).

Всі пацієнти отримували терапію нілотинібом в дозі 800 мг на добу після невдачі лікування іматинібом. Тривалість спостереження за пацієнтами складала від 12 до 106 міс. (медіана 42 міс.).

Рівень експресії гена $BCR/ABL1$ 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 [6]. В якості контрольного гена використовували ген $ABL1$. Рівень експресії гена $BCR/ABL1 \leq 1\%$ вважали еквівалентом повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ). Велика молекулярна відповідь (ВМВ) визначалась як рівень експресії гена $BCR/ABL1 \leq 0,1\%$, глибока молекулярна відповідь (МВ4) відповідала рівню експресії гена $BCR/ABL1 \leq 0,01\%$ [6].

Статистичний аналіз проводили з використанням пакету статистичних програм SPSS for Windows (версія 20.0). Різницю між групами порівняння оцінювали за допомогою χ^2 -тесту та точного критерію Фішера. Кумулятивну вірогідність досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4, а також вірогідність загальної виживаності (OS), виживаності без прогресії (PFS), і безподійної виживаності (EFS) розраховували за методом Kaplan-Meier [10]. PFS визначали як виживаність без трансформації в фазу акселерації або бластного кризу. Подією при розрахунку ймовірності EFS вважали смерть від будь-яких причин, прогресію і втрату досягнутої ПЦВ або ВМВ. Подією при розрахунку OS вважали смерть на терапії другої лінії. Для оцінки ефективності другої лінії терапії нілотинібом аналізували відповідь на терапію через 12 міс. та 24 міс., динаміку досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4, а також 4-річну загальну, безподійну виживаність та виживаність без прогресії. Розбіжності між параметрами, що порівнювалися, вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Загальна характеристика обстежених пацієнтів наведена в табл. 1.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ на терапії нілотинібом, у яких терапія іматинібом була неефективною (n=129)

Показник	Пацієнти, n = 129
Стать, чоловіки/жінки	56/73
Вік на час встановлення діагнозу, медіана (Min – Max), роки	38 (18–70)
Термін лікування іматинібом до призначення нілотинібу, медіана (Min – Max), міс.	36 (2–120)
Тривалість захворювання до призначення другої лінії терапії нілотинібом, медіана (Min – Max), міс.	67 (6–280)
Тривалість спостереження на другій лінії терапії нілотинібом, медіана (Min – Max), міс.	42 (12–106)
Краща відповідь на терапію іматинібом: Немає ПЦВ ($BCR/ABL1 > 1\%$), % ПЦВ ($BCR/ABL1 \leq 1\%$), % ВМВ ($BCR/ABL1 \leq 0,1\%$), %	63,6 30,2 6,2
Рівень редукції пухлинного клону на час призначення нілотинібу: Немає ПЦВ ($BCR/ABL1 > 1\%$), % ПЦВ ($BCR/ABL1 \leq 1\%$), %	84,5 15,5

Серед обстежених пацієнтів повну цитогенетичну відповідь через 12 міс. терапії нілотинібом досягли 74 з 127 пацієнтів (58,3%), велику молекулярну відповідь через 12 міс. терапії та глибоку молекулярну відповідь через 24 міс. терапії – 46 з 124 (37,1%) та 44 з 124 (35,5%) відповідно. Загальна вірогідність 4-річної виживаності без прогресії складала 87,0% (95% ДІ: 80,3–93,7)%, вірогідність 4-річної безподійної виживаності – 75,6% (95% ДІ: 66,8–84,4)%, 4-річної загальної виживаності – 92,5% (95% ДІ: 87,0–98,0)%.

Обстежених пацієнтів було об'єднано у групи залежно від рівня експресії гена *BCR/ABL1* (менше 1%, 1-10% та більше 10%) через 3 та 6 міс. терапії нілотинібом. Для оцінки найбільш інформативного терміну та рівня експресії гена *BCR/ABL1* ми порівнювали прогностичну значущість рівня експресії гена *BCR/ABL1* через 3 та 6 міс. щодо відповіді на 2-гу лінію терапії нілотинібом (досягнення ПЦВ, ВМВ, МВ4 та довгострокові показники виживаності – EFS, PFS та OS). Показано, що через 12 міс. терапії відсоток досягнутих ПЦВ був статистично значуще вище у пацієнтів, які через 3 міс. терапії нілотинібом мали рівень експресії гена *BCR/ABL1* $\leq 10\%$ порівняно з пацієнтами, у яких експресії гена *BCR/ABL1* в той же проміжок часу перевищувала 10% (94,1% vs 12,5%, $p < 0,001$). Велику молекулярну відповідь через 12 міс. терапії досягали переважно

пацієнти з рівнем експресії гена *BCR/ABL1* <1% через 3 міс. терапії (84,0%), та *BCR/ABL1* від 1% до 10% (42,9%) порівняно із пацієнтами з *BCR/ABL1* >10% через 3 міс. терапії (6,2%), $p < 0,001$. Важливо, що глибоку молекулярну відповідь через 24 міс. терапії досягали тільки пацієнти (60,9%) з рівнем *BCR/ABL1* ≤ 1% через 3 міс. терапії нілотинібом (табл. 2).

Рівень експресії гена *BCR/ABL1* через 6 міс. терапії нілотинібом також виявився досить інформативним показником щодо прогнозування відповіді на терапію ІТК другої лінії. А саме, найбільшу вірогідність досягнення ПЦВ та ВМВ через 12 міс. терапії нілотинібом мали пацієнти з рівнем експресії гена *BCR/ABL1* <1% через 6 міс. терапії нілотинібом (97,3%, 69,9% та 38,7% відповідно). Проміжний рівень вірогідності досягнення ПЦВ та ВМВ через 12 міс. терапії мали пацієнти з рівнем експресії гена *BCR/ABL1* від 1% до 10% на 6 міс. терапії нілотинібом (66,7%, 22,2% та 8,3% відповідно). Тільки у 5,7% пацієнтів з *BCR/ABL1* >10% на 6 міс. терапії було досягнуто ПЦВ через 12 міс. терапії. Жоден з них пізніше не досяг ВМВ та МВ4 (табл. 2).

Таблиця 2. Досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4 у пацієнтів з ХМЛ, які отримують другу лінію терапії нілотинібом після невдачі терапії іматинібом, залежно від рівня експресії гена *BCR/ABL1* через 3 та 6 міс. терапії

Рівень <i>BCR/ABL1</i>	ПЦВ через 12 міс.		ВМВ через 12 міс.		МВ4 через 24 міс.	
	n=50	p	n=48	p	n=41	p
3 місяці						
<1%	25/25 (100%)		21/25 (84,0%)		14/23 (60,9%)	
1-10%	7/9 (77,8%)		3/7 (42,9%)		0/5 (0%)	
>10%	2/16 (12,5%)	<0,001*	1/16 (6,2%)	<0,001*	0/13 (0%)	<0,001*
≤1%	25/25 (100%)		21/25 (84,0%)		14/23 (60,9%)	
>1%	9/25 (36,0%)	<0,001*	4/23 (17,4%)	<0,001*	0/18 (0%)	<0,001*
≤10%	32/34 (94,1%)		24/32 (75,0%)		14/28 (50%)	
>10%	2/16 (12,5%)	<0,001*	1/16 (6,2%)	<0,001*	0/13 (0%)	<0,001*
6 місяців						
	n=78	p	n=86	p	n=66	p
<1%	36/37 (97,3%)		24/37 (69,9%)		12/31 (38,7%)	
1-10%	6/9 (66,7%)		2/9 (22,2%)		1/12 (8,3%)	
>10%	2/32 (6,2%)	<0,001*	0/31 (0%)	<0,001*	0/23 (0%)	<0,001*
≤1%	36/37 (97,8%)		24/37 (64,9%)		12/31 (38,7%)	
>1%	11/48 (22,9%)	<0,001*	3/47 (6,4%)	<0,001*	1/35 (2,9%)	<0,001*
≤10%	46/52 (88,5%)		28/52 (53,8%)		13/43 (30,2%)	
>10%	2/35 (5,7%)	<0,001*	0/34 (0%)	<0,001*	0/23 (0%)	0,003*

Примітка: * – статистично значуща відмінність, ПЦВ – повна цитогенетична відповідь, ВМВ – велика молекулярна відповідь, МВ4 – глибока молекулярна відповідь.

Аналіз динаміки досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4 методом Kaplan-Meier показав подібний результат: у пацієнтів, у яких рівень експресії гена *BCR/ABL1* перевищував 10% через 3 міс. терапії нілотинібом, вірогідність редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ та ВМВ протягом наступних 3 років терапії була менше, ніж у пацієнтів з *BCR/ABL1* ≤10% та складала 16,1% та 8,3% проти 96,3% та 82,3% відповідно ($p < 0,001$), а МВ4 не було досягнуто в жодного з таких пацієнтів. Статистично значущим прогностичним маркером щодо вірогідності досягнення МВ4 був рівень експресії гена *BCR/ABL1* ≤1% через 3 міс. терапії нілотинібом (рис. 1). На 6 міс. терапії нілотинібом найбільш інформативним виявився рівень експресії гена *BCR/ABL1* ≤1%. Такі пацієнти мали більшу вірогідність редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ, ВМВ та МВ4 протягом наступних 3 років лікування.

Таблиця 3. Довгострокові показники відповіді на терапію нілотинібом у пацієнтів з ХМЛ, у яких терапія іматинібом була неефективною, залежно від рівня експресії гена *BCR/ABL1* через 3 та 6 міс. терапії

Рівень <i>BCR/ABL</i>	Розрахована 4-річна безподійна виживаність (EFS), % (95% ДІ)		Розрахована 4-річна виживаність без прогресії (PFS), % (95% ДІ)		Розрахована 4-річна загальна виживаність (OS), % (95% ДІ)	
		р		р		р
3 місяці						
<1%	89,5 (75,8–100)		100		100	
1–10%	83,9 (72,0–95,8)		68,6 (48,0–89,2)		80,0 (44,9–100)	
>10%	78,4 (55,7–100)	0,159	79,4 (58–100)	0,065	84,4 (64,0–100)	0,181
≤1%	89,5 (75,8–100)		100		100	
>1%	64,5 (42,2–86,0)	0,68	75,9 (57,1–94,7)	0,020*	83,9 (66,8–100)	0,066
≤10%	81,2 (66,4–96,0)		92,1 (81,7–100)		95,8 (88,0–100)	
>10%	78,4 (55,7–100)	0,833	79,4 (58–100)	0,153	84,4 (64,0–100)	0,157
6 місяців						
		р		р		р
<1%	91,7 (84,6–98,8)		100		100	
1–10%	59,0 (45,0–85,0)		87,5 (64,6–100)		100	
>10%	68,2 (49,2–87,2)	0,008*	68,2 (49,2–87,2)	0,065	78,3 (61,1–95,5)	0,04*
≤1%	91,7 (84,6–98,8)		100		100	
>1%	64,7 (48,8–80,6)	0,005*	73,2 (58,5–87,9)	0,002*	84,9 (76,5–93,3)	0,005*
≤10%	79,3 (66,4–92,2)		94,9 (87,8–100)		100	
>10%	68,2 (49,2–87,2)	0,115	68,2 (49,2–87,2)	0,001*	78,3 (61,1–95,5)	<0,001*

Примітка: * – статистично значуща відмінність.

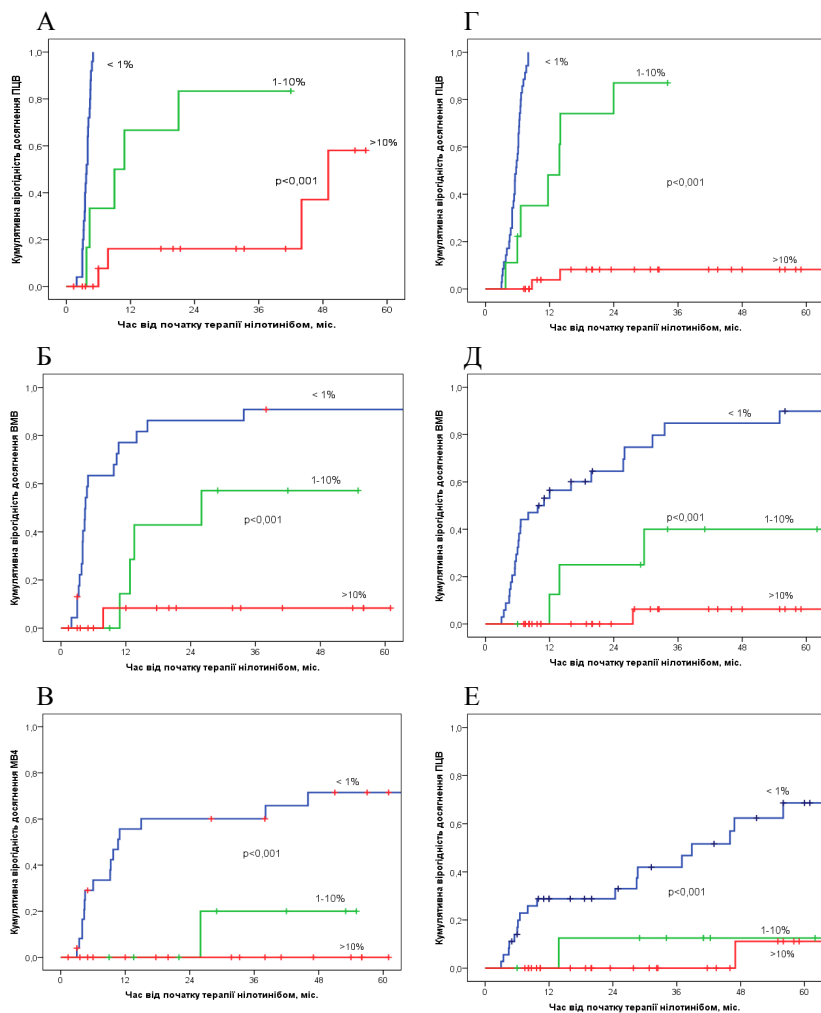


Рисунок 1. Вірогідність досягнення повної цитогенетичної, великої молекулярної та глибокої молекулярної відповіді на терапію нілотинібом у пацієнтів з ХМЛ, у яких терапія іматинібом була неефективною, залежно від рівня експресії гена BCR/ABL1 через 3 (рисунок А, Б, В) та 6 міс. терапії нілотинібом (рисунок Г, Д, Е).

При порівнянні довгострокових показників ефективності терапії (4-річна EFS, PFS та OS) не було виявлено значущих відмінностей серед трьох груп пацієнтів з різним рівнем експресії гена *BCR/ABL1* через 3 міс. терапії: (EFS, $p=0,159$, PFS, $p=0,065$ та OS, $p=0,181$). Виявлено лише статистично значуще збільшення 4-річної виживаності без прогресії серед пацієнтів з рівнем експресії гена *BCR/ABL1* $\leq 1\%$ на 3 міс. терапії порівняно з пацієнтами з рівнем експресії гена *BCR/ABL1* $> 1\%$ (100% vs 75,9%, $p=0,020$) (табл. 3).

Рівень експресії гена *BCR/ABL1* через 6 міс. терапії нілотинібом виявився найбільш інформативним щодо прогнозування 4-річної EFS, PFS та OS. Показано, пацієнти з *BCR/ABL1* $\leq 1\%$ на 6 міс. терапії нілотинібом мають кращу 4-річну безподійну виживаність, виживаність без прогресії та загальну виживаність порівняно з пацієнтами *BCR/ABL1* $> 1\%$ (91,7% vs 64,7%; 100% vs 73,2%; 100% vs 84,9% відповідно) (табл. 3).

Обговорення

В роботі проведений аналіз результатів довгострокового (Me=42 міс.) спостереження за пацієнтами з ХМЛ, які отримували терапію нілотинібом в якості терапії ІТК другої лінії після невдачі лікування іматинібом. Наше дослідження, проведене в реальній клінічній практиці, підтвердило результати попередніх рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності нілотинібуму у пацієнтів, резистентних до іматинібуму [11, 12]. Когорта обстежених нами пацієнтів відрізнялась від європейських груп більш молодим віком (Me=38 років), достатньо довгим терміном лікування до призначення терапії 2-ї лінії (Me=67 міс.) та тривалим періодом лікування іматинібом до переведення на терапію 2-ї лінії (Me=36 міс.) [11–15]. Незважаючи на такі відмінності, в групі спостереження було отримано через 12 міс. терапії нілотинібом 58,3% пацієнтів досягли ПЦВ та 37,1% пацієнтів – ВМВ. Через 24 міс. терапії у 35,5% пацієнтів була зареєстрована МВ4.

Наведено також дані щодо динаміки редукції пухлинного клона на основі оцінки рівня експресії гена *BCR/ABL1* на різних етапах терапії ІТК 2-ї лінії при медіані тривалості спостереження 42 міс. Згідно результатів рандомізованих міжнародних досліджень та клінічної практики рівень експресії гена *BCR/ABL1* $\leq 10\%$ через 3 міс. прогнозує кращу відповідь на терапію іматинібом: швидше досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4, а також асоціюється з кращою EFS, PFS та OS [7, 8, 16]. Багатьма дослідниками також показано, що *BCR/ABL1* $\leq 1\%$ через 3 міс. терапії іматинібом асоціюється з більшою вірогідністю швидкого досягнення глибокої молекулярної відповіді на терапію [17–

18]. В той же час оптимальною відповіддю на 2-гу лінію терапії згідно рекомендацій ELNet 2013 вважається рівень експресії гена *BCR/ABL1* $\leq 1\%$ через 12 міс. терапії [6]. В нашій роботі показано, що рівень експресії *BCR/ABL1* $\leq 10\%$ вже через 3 міс. та *BCR/ABL1* $\leq 1\%$ через 6 міс. терапії нілотинібом є прогностичним маркером щодо вірогідності досягнення ПЦВ, ВМВ та МВ4. В той же час, рівень експресії *BCR/ABL1* $\leq 1\%$ через 6 міс. терапії нілотинібом був більш інформативним, ніж через 3 міс., щодо прогнозу довгострокових показників ефективності: 4-річної EFS, PFS та OS. Тобто, можна припустити, що рання редукція пухлинного клону до рівня *BCR/ABL1* $\leq 10\%$ через 3 міс. та *BCR/ABL1* $\leq 1\%$ через 6 міс. терапії є прогностичним маркером як для короткострокових, так і для довгострокових показників ефективності терапії, незважаючи на те, була терапія ІТК застосована вперше, або для пацієнтів, які не відповіли на терапію іматинібом.

Можливість оцінити ефективність терапії вже через 3 та/або 6 міс. дозволить якомога раніше виділити пацієнтів з високим ризиком недосягнення оптимальної відповіді та прогресії захворювання. Рання стратифікація пацієнтів дозволить вчасно змінити терапію та мінімізувати вплив онкогенної *BCR/ABL1* тирозинкінази, що сприятиме зниженню вірогідності розвитку резистентності до терапії інгібіторами тирозинкіназ.

Висновки

Показано, що рівень експресії гена *BCR/ABL1* через 3 та 6 міс. терапії нілотинібом у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, у яких терапія іматинібом була неефективною, є раннім маркером прогнозу відповіді на терапію. Рівень експресії гена *BCR/ABL1* $\leq 10\%$ через 3 міс. терапії асоціюється з високою вірогідністю досягнення повної цитогенетичної та великої молекулярної відповіді, а рівень *BCR/ABL1* $\leq 1\%$ через 3 міс. – з вірогідністю досягнення глибокої молекулярної відповіді. Рівень експресії гена *BCR/ABL1* $\leq 1\%$ через 6 міс. терапії дозволяє прогнозувати високу вірогідність кращої безпідійної виживаності, виживаності без прогресії та загальної виживаності у пацієнтів, які отримують лікування нілотинібом, у яких терапія іматинібом була неефективною.

Література

1. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Barz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month followup results. *Blood*. 2011; 117:1141-45. doi: 10.1038/leu.2012.181.

Reference

1. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Barz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month followup results. *Blood*. 2011;117:1141-45. doi: 10.1038/leu.2012.181.

2. Nicolini FE, Turkina A, Shen ZX, Gallagher N, Jootar S, Powell BL, et al. Expanding nilotinib access in clinical trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer*. 2012;118:118-26. doi: 10.3109/10428194.2011.627480.
3. Hughes TP, Lipton JH, Spector N, Cervantes F, Pasquini R, Clementino NC, et al. Deep molecular responses achieved in patients with CML-CP who are switched to nilotinib after long-term imatinib. *Blood*. 2014;124:729-36. doi: 10.1182/blood-2013-12-544015.
4. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000; 96:3343-56.
5. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(10): 917-27. doi: 10.1056/NEJMoa1609324.
6. Дмитренко І, Дягіль І, Мінченко Ж, Мартіна З, Федоренко В, Шляхтиченко Т, та ін. Прогностичні фактори відповіді на терапію інгібіторами тирозинкіназ в українській когорті пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією. Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Проблеми регуляції фізіологічних функцій. 2018;24:17-24.
7. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid
2. Nicolini FE, Turkina A, Shen ZX, Gallagher N, Jootar S, Powell BL, et al. Expanding nilotinib access in clinical trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer*. 2012;118:118-26. doi: 10.3109/10428194.2011.627480.
3. Hughes TP, Lipton JH, Spector N, Cervantes F, Pasquini R, Clementino NC, et al. Deep molecular responses achieved in patients with CML-CP who are switched to nilotinib after long-term imatinib. *Blood*. 2014;124:729-36. doi: 10.1182/blood-2013-12-544015.
4. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000; 96:3343-56.
5. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10): 917-27. doi: 10.1056/NEJMoa1609324.
6. Dmytrenko I, Dyagil I, Minchenko Zh, Martina Z, Fedorenko V, Shliakhtychenko T, ta in. prognostic factors of the tyrosinkinase inhibitors therapy response in Ukrainian cohort of patients with chronic myeloid leukemia. *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu imeni Tarasa Shevchenko. Seriya: Problemy rehuliatsii fiziologichnykh funktsii*. 2018;24:17-24. (In Ukrainian).
7. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid

- leukemia. N Engl J Med. 2006;355:2408-17. doi: 10.1056/NEJMoa062867.
8. Deininger MW, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib [abstract]. Blood. 2009;114:1126. doi: org/10.1182/BLOOD.V114.22.1126.1126.
 9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. 2013. Blood. 2013; 122(6):872-84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
 10. 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. doi: 10.1038/leu.2012.85.
 11. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, et al. Velocity of early BCRABL 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. doi: 10.1038/leu.2014.153
 12. Дмитренко ІВ, Мінченко ЖМ, Маргіна ЗВ, Шляхтиченко ТЮ, Дмитренко ОО, Дягіль ІС. Рівень експресії гена *BCR/ABL1* на 3 місяці терапії інгібіторами тирозинкіназ – прогностичний фактор leukemia. N Engl J Med. 2006;355:2408-17. doi: 10.1056/NEJMoa062867.
 8. Deininger MW, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib [abstract]. Blood. 2009; 114:1126. doi: org/10.1182/BLOOD.V114.22.1126.1126.
 9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. 2013. Blood. 2013;122(6):872-84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
 10. 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. doi: 10.1038/leu.2012.85.
 11. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, et al. Velocity of early BCRABL 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. doi: 10.1038/leu.2014.153
 12. Dmytrenko IV, Minchenko ZhM, Martina ZV, Shliakhtychenko TYu, Dmytrenko OO, Dyagil IS. Level of *BCR/ABL1* gene expression at 3 months of tyrosine kinase inhibitor therapy – prognostic factor for

- відповіді на терапію у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією. Вісник проблем біології і медицини. 2019;3(152):223-26.
13. Шарашова ЕЕ, Хоматова КК, Горбатова МА, Гржибовский АМ. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. Наука и Здравоохранение. 2017;5:5-28.
14. Kuo CY, Wang PN, Hwang WL, Tzeng CH, Bai LY, Tang JL, et al. Safety and efficacy of nilotinib (NIL) in patients (Pts) with chronic phase (CP) or accelerated phase (AP) Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia (CML) with resistance or intolerance to imatinib mesylate (IM): results from the multicenter, observational NOVEL study in Taiwan. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2015;126:1593.
doi: org/10.1177/2040620718756603.
15. Miyamura K, Miyamoto T, Tanimoto M, Yamamoto K, Kimura S, Kawaguchi T, et al. Switching to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with molecular suboptimal response to frontline imatinib: SENSOR final results and BIM polymorphism substudy. Leuk. Res. 2016;51:11-8.
doi: 10.1016/j.leukres.2016.09.009.
16. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol. 2012;30: 232-38.
doi: 10.1200/JCO.2011.38.6565.
- response to therapy in patients with chronic myeloid leukemia. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2019;3(152):223-26. (In Ukrainian).
13. Sharashova EE, Holmatova KK, Gorbatova MA, Grzhibovskij AM. Using health survival analysis using SPSS statistical pack. Nauka i Zdravooohranenie. 2017;5:5-28. (In Russian).
14. Kuo CY, Wang PN, Hwang WL, Tzeng CH, Bai LY, Tang JL, et al. Safety and efficacy of nilotinib (NIL) in patients (Pts) with chronic phase (CP) or accelerated phase (AP) Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia (CML) with resistance or intolerance to imatinib mesylate (IM): results from the multicenter, observational NOVEL study in Taiwan. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2015;126:1593.
doi: org/10.1177/2040620718756603.
15. Miyamura K, Miyamoto T, Tanimoto M, Yamamoto K, Kimura S, Kawaguchi T, et al. Switching to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with molecular suboptimal response to frontline imatinib: SENSOR final results and BIM polymorphism substudy. Leuk. Res. 2016;51:11-8.
doi: 10.1016/j.leukres.2016.09.009.
16. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol. 2012;30: 232-38.
doi: 10.1200/JCO.2011.38.6565.

17. Wang R, Cong Y, Li C, Zhang C, Lin H. Predictive value of early molecular response for deep molecular response in chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr; 98(15):e15222. doi: 10.1097/MD.00000000000015222.
18. Sasaki K, Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Konopleva M, Borthakur G, et al. Prediction for sustained deep molecular response of BCR-ABL1 levels in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2018;124(6):1160-68. doi: 10.1002/cncr.31187.
17. Wang R, Cong Y, Li C, Zhang C, Lin H. Predictive value of early molecular response for deep molecular response in chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(15):e15222. doi: 10.1097/MD.00000000000015222.
18. Sasaki K, Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Konopleva M, Borthakur G, et al. Prediction for sustained deep molecular response of BCR-ABL1 levels in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2018;124(6):1160-68. doi: 10.1002/cncr.31187.

Надійшла: 29.10.2019

Контакти: iryna.v.dmytrenko@gmail.com