

УДК 577.1.21:616-085-037:616.155.392-002.2

**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РАННЬОЇ РЕДУКЦІЇ ЕКСПРЕСІЇ
ГЕНА *BCR/ABL1* В СПЕКТРІ КРИТЕРІЇВ ДОСЯГНЕННЯ ГЛИБОКОЇ
МОЛЕКУЛЯРНОЇ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ ІМАТИНІБОМ У
ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ**

І.В. ДМИТРЕНКО

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України», Київ

Досягнення глибокої молекулярної відповіді (МВ4) є необхідною умовою для вирішення питання про припинення терапії іматинібом у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ). Для визначення спектру інформативних критеріїв, які дозволять вже на ранніх етапах лікування виділити пацієнтів з високою вірогідністю досягнення МВ4 на 24 міс. терапії іматинібом, було обстежено 313 пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ віком від 18 до 80 років (Me = 42 роки). Аналізували прогностичне значення рівня експресії гена *BCR/ABL1* на 3 та 6 міс. терапії та ініціальних клініко-лабораторних та демографічних факторів (віку, статі, групи ризику за системами Sokal, Hasford, EUTOS та ELTS, терміну передлікованості та типу *BCR/ABL1* транскрипту) щодо вірогідності досягнення глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії іматинібом. Ініціальними незалежними прогностичними факторами визначено тип *BCR/ABL1* транскрипту ($p = 0,045$) та тривалість терапії до призначення іматинібуму ($p = 0,006$). Рівень експресії гена *BCR/ABL1* на 3 та 6 міс. терапії також статистично значуще асоціюється з редукцією пухлинного клону до рівня МВ4 на 24 міс. терапії. Визначено порогове значення експресії гена *BCR/ABL1* = 3,7 % на 3 міс. терапії іматинібом та *BCR/ABL1* = 0,4 % на 6 міс. терапії іматинібом, перевищення яких підвищує ризик недосягнення глибокої молекулярної відповіді через 24 міс. терапії. Показано, що включення в

комплекс факторів показника рівня експресії гена *BCR/ABL1* < 3,7 % на 3 міс. дозволяє значуще збільшити точність прогнозування досягнення МВ4 на 24 міс. терапії та нівелює значення інших прогностичних факторів.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, *BCR/ABL1*, глибока молекулярна відповідь, інгібітори тирозинкіназ, прогностичні фактори.

Вступ. Сучасні набутки в галузі дослідження молекулярних основ розвитку хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) свідчать про провідну роль транслокації *t(9;22)(q34;q11)*, що призводить до утворення химерного гену *BCR/ABL1*. Білок *BCR/ABL1* є тирозинкіназою, неконтрольована активність якої сприяє збільшенню проліферативної активності клітин та пригніченню апоптозу, зменшенню залежності клітин від цитокінів та зниженню клітинної адгезії [1].

Використання АТФ-конкурентних інгібіторів *BCR/ABL1* тирозинкінази (зокрема іматинібу) драматично змінило прогноз ХМЛ. На сьогоднішній день тривалість життя пацієнтів з ХМЛ, які отримують інгібітори тирозинкіназ (ІТК) 1-го покоління іматиніб, порівнянна з такою у здорового населення [2,3]. Поява ІТК 2-го і 3-го поколінь призвела до розширення можливостей терапії ХМЛ. Тепер основна увага зосереджена як на збільшенні загальної та безрецидивної виживаності пацієнтів, так і на збільшенні кількості пацієнтів з максимальним пригніченням пухлинного клону, для яких в майбутньому можливе спостереження без терапії.

Показання до безпечного припинення терапії ІТК на сьогоднішній день знаходяться на етапі активного обговорення. Однозначним фактором успішної зупинки терапії іматинібом вважають наявність тривалої (більше 8-ми років) глибокої молекулярної відповіді (МВ4), тобто зниження експресії гена *BCR/ABL1* до рівня 0,01% та нижче. Показано, що пацієнти зі стабільною МВ4 краще зберігають ремісію без терапії в порівнянні з пацієнтами без МВ4, у яких частіше розвивається молекулярний рецидив після зупинки терапії ІТК [4].

У попередніх наших дослідженнях було продемонстровано, що серед ініціальних факторів, які обумовлювали редукцію пухлинного клону до рівня глибокої молекулярної відповіді, згідно результатів багатофакторного регресійного аналізу найбільш значущими є тривалість лікування до призначення ІТК, а також вибраний ІТК. Тобто, глибока молекулярна відповідь на терапію ІТК досягається раніше у пацієнтів, які отримують нілотиніб в 1-ій лінії терапії, та мають якомога менший термін лікування до призначення ІТК [5,6]. Показано також, що редукція експресії гена *BCR/ABL1* до рівня $\leq 0,1\%$ на 6-й міс. терапії іматинібом асоційована з високою кумулятивною вірогідністю досягнення МВ4 [6]. Але отримані дані стосуються кумулятивної ймовірності редукції експресії гена *BCR/ABL1* до рівня МВ4, термін досягнення якої може перевищувати 60 міс.

Враховуючи необхідність тривалої стабільної глибокої молекулярної відповіді для прийняття рішення щодо припинення терапії ІТК у пацієнтів з ХМЛ, на наш погляд, є актуальним визначення спектру інформативних критеріїв, які дозволять вже на ранніх етапах лікування виділити пацієнтів з високою вірогідністю досягнення МВ4 на 24 міс. терапії іматинібом.

Мета дослідження: визначити спектр факторів, асоційованих з глибокою молекулярною відповіддю на 24 міс. терапії іматинібом, як ранніх прогностичних критеріїв відбору пацієнтів з ХМЛ для подальшого успішного ведення у ремісії без терапії інгібіторами тирозинкіназ.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 313 пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ віком від 18 до 80 років (Me = 42 роки), які перебували під наглядом або на консультативному прийомі у відділенні радіаційної онкогематології і трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології Національного наукового центру радіаційної медицини за період з 2002 по 2018 рр. та надали інформовану згоду на використання їх біоматеріалу для дослідження. З них 138 (44,1 %) чоловіків та 175 (55,9 %) жінок. Пацієнти, які при встановленні діагнозу були молодші 18 років, знаходилися в фазі акселерації або бласного кризу, а також пацієнти з рідкими типами

транскриптів *BCR/ABL1* були виключені з дослідження. У дослідження не залучалися також пацієнти з періодом спостереження менше 24 міс., якщо протягом цього часу не було зафіксовано глибоку молекулярно відповідь, смерть від будь-яких причин, прогресію захворювання або втрату досягнутої відповіді.

Всі пацієнти отримували терапію іматинібом. Стартова стандартна доза складала 400 мг на добу. У випадку недосягнення оптимальної відповіді або втрати досягнутої цитогенетичної чи молекулярної відповіді дозу препарату збільшували до 600–800 мг на добу. Тривалість спостереження за пацієнтами на терапії іматинібом складала від 5 до 144 міс. (медіана 32 міс.). Частина пацієнтів до призначення іматинібом отримували лікування різними препаратами (гідроксисечовина, бусульфан, інтерферон) протягом від 1 до 186 місяців (медіана 10 міс.).

При встановленні діагнозу оцінювали групу ризику за допомогою індексів Sokal, Hasford (Euro), EUTOS та ELTS [7-9]. В клітинах кісткового мозку та периферичної крові визначали тип транскрипту гена *BCR/ABL1* методом якісної зворотньо-транскриптазної полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) із використанням комерційних наборів Seegen (Корея) та за протоколами BIOMED-1 [10].

Рівень експресії гена *BCR/ABL1* визначали методом кількісної ЗТ-ПЛР з детекцією у реальному часі на 3, 6 та 12 міс. терапії іматинібом, далі кожні 6 міс. згідно ELNet рекомендацій [11]. В якості контрольного гену 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) визначалась як рівень експресії гена *BCR/ABL1* $\leq 0,01\%$ при кількості *ABL1* копій не менше 10 000 [11].

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 для

категоріальних змінних та U-тесту Манна-Уїтні для безперервних змінних. Оцінку порогового значення (cut off) рівня експресії гена *BCR/ABL1* на 3 та 6 міс. терапії іматинібом для прогнозування глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії іматинібом проводили методом ROC-аналізу (receiver-operating characteristic). Для визначення прогностичних факторів, асоційованих з досягненням глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії іматинібом, використовували множинний логістичний регресійний аналіз. Статистично значущі фактори, отримані за допомогою однофакторного аналізу, використовували як змінні у багатфакторній моделі логістичної регресії. Фактори, що залишалися значущими у багатфакторному аналізі, інтерпретували як незалежні прогностичні фактори [12]. Розбіжності між параметрами, що порівнювалися, вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Аналіз відповіді на терапію іматинібом в групі дослідження показав, що ПЦВ на 6 міс., ВМВ на 12 міс. та МВ4 на 24 міс. терапії було досягнуто у 35,5 %, 23,3 % та 17,3 % обстежених пацієнтів відповідно.

Для визначення впливу ініціальних демографічних та клініко-лабораторних показників на вірогідність швидкого досягнення глибокої молекулярної відповіді (через 24 міс. терапії) аналізували розподіл за статтю, віком, типом транскрипту гена *BCR/ABL1*, тривалістю попереднього лікування, а також за групами ризику згідно стратифікаційних систем Sokal, Hasford, EUTOS та ELTS в групах пацієнтів з глибокою молекулярною відповіддю (МВ4) та пацієнтів без МВ4 на 24 міс. терапії іматинібом (табл.1).

Було визначено, що тип транскрипту гена *BCR/ABL1* статистично значуще обумовлював вірогідність досягнення МВ4 на 24 міс. терапії іматинібом (транскрипт e13a2 vs e14a2, 4,5 % vs 24,5 % відповідно, $p < 0,001$). Також вірогідність досягнення МВ4 на 24 міс. терапії іматинібом була вище у пацієнтів, які належали до групи низького ризику за системою Sokal (28,7 % vs 13,6 % відповідно, $p = 0,031$) та ELTS (34,2 % vs 8,1 % відповідно, $p = 0,001$). Порівняння тривалості лікування до призначення іматинібуму виявило коротший

термін передлікованості в групі пацієнтів з МВ4 порівняно з пацієнтами, які не досягли МВ4 на 24 міс. лікування іматинібом (2,0 міс. vs 17,4 міс., $p < 0,001$). Не було встановлено впливу віку та статі на вірогідність досягнення МВ4 на 24 міс. терапії ($p = 0,401$ та $p = 0,652$ відповідно).

Таблиця 1

Потенційні ініціальні клініко-лабораторні та демографічні фактори, які прогнозують досягнення глибокої молекулярної відповіді (МВ4) у пацієнтів з ХМЛ на 24 міс. терапії іматинібом

Показник	Загальна кількість, n (%)	МВ4 на 24 міс. терапії іматинібом (n = 54), (%)	Відсутність МВ4 на 24 міс. терапії іматинібом (n = 259), (%)	Рівень значущості, p
Вік, роки медіана (діапазон)		40 (19 – 78)	43 (18 – 80)	0,401
Стать: чоловіки жінки	138 (44,1) 175 (55,9)	22 (15,9) 32 (18,3)	116 (84,1) 143 (81,7)	0,652
Транскрипт BCR/ABL1: e13a2 e14a2	109 (34,8) 204 (65,2)	6 (4,5) 50 (24,5)	103 (94,5) 154 (75,5)	<0,001*
Час до початку терапії іматинібом, міс. медіана (діапазон)		2,0 (0 – 24,0)	17,0 (0 – 186,0)	<0,001*
Sokal індекс: низький ризик проміжний та високий ризик	115 (36,7) 198 (63,3)	28,7 13,6	71,3 86,4	0,031*
Hasford індекс: низький ризик проміжний та високий ризик	168 (53,7) 145 (46,3)	33,3 16,6	66,7 83,4	0,073
EUTOS індекс: низький ризик високий ризик	263 (84,0) 50 (16,0)	26,7 18,0	73,3 82,0	0,552
ELTS індекс: низький ризик проміжний та високий ризик	190 (60,7) 123 (39,3)	34,2 8,1	65,8 91,9	0,001*

Примітка: * – статистично значущі розбіжності, МВ4 – глибока молекулярна відповідь.

Всі досліджувані ініціальні демографічні та клініко-лабораторні фактори були використані в побудові множинної логістичної регресійної моделі, що дало змогу визначити незалежні прогностичні фактори, які впливають на вірогідність досягнення глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії

імаїнібом. Визначено, що такими факторами при встановленні діагнозу є тип транскрипту гена *BCR/ABL1* ($p = 0,045$) та тривалість терапії до призначення імаїнібу ($p = 0,006$) (табл.2). Інформаційна здатність моделі для прогнозування швидкого досягнення глибокої молекулярної відповіді (до 24 міс. терапії імаїнібом) на підставі тільки ініціальних демографічних та клініко-лабораторних факторів складала 80,7 % ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Результати множинного логістичного регресійного аналізу ініціальних демографічних та клініко-лабораторних факторів, які прогнозують досягнення глибокої молекулярної відповіді (МВ4) у пацієнтів з ХМЛ на 24 міс. терапії імаїнібом

Показник	Регресійний коефіцієнт В (стандартна похибка)	Рівень значущості, р	Відношення шансів (Exp(B))	95 % ДІ для Exp(B)
Тип транскрипта <i>BCR/ABL1</i> , e13a2 vs e14a2	1,832 (0,916)	0,045*	6,247	1,038 – 37,607
Термін лікування до призначення імаїнібу, міс.	-0,160 (0,059)	0,006*	0,852	0,760 – 0,956
Вік	0,030 (0,034)	0,377	1,030	0,964 – 1,101
Стать, чоловіки vs жінки	0,946 (0,675)	0,161	2,574	0,685 – 9,671
Sokal індекс: низький ризик vs проміжний + високий ризик	-1,160 (0,802)	0,148	0,313	0,065 – 1,509
Hasford індекс: низький ризик vs проміжний + високий ризик	-0,073 (1,030)	0,944	0,930	0,123 – 7,005
EUTOS індекс: низький ризик vs високий ризик	1,192 (1,170)	0,309	3,293	0,332 – 32,639
ELTS індекс: низький ризик vs проміжний + високий ризик	-1,018 (1,095)	0,353	0,361	0,042 – 3,092
Константа моделі	-2,144 (1,492)	0,151	0,117	

Примітка: χ^2 моделі = 36,286, $p < 0,001$, * – статистично значущі розбіжності, МВ4 – глибока молекулярна відповідь, ДІ – довірчий інтервал.

Аналіз динаміки редукції пухлинного клону на основі оцінки рівня експресії на 3 та 6 міс. терапії імаїнібом виявив статистичну значущість цих

показників у прогнозуванні глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії (табл. 3).

На 3 міс. терапії іматинібом рівень експресії гена *BCR/ABL1* визначали лише у 86 пацієнтів. За рівнем експресії гена *BCR/ABL1* пацієнтів розподіляли на три групи: *BCR/ABL1* менше 1%, *BCR/ABL1* від 1 до 10% та *BCR/ABL1* більше 10%. Виявлено, що переважна більшість (22 з 29 пацієнтів) з рівнем експресії *BCR/ABL1* < 1% на 3 міс. терапії іматинібом, 8 з 23 пацієнтів (34,7 %) з *BCR/ABL1* від 1 до 10% і тільки 3 з 34 пацієнтів (8,8 %) з *BCR/ABL1* \geq 10% демонстрували глибоку молекулярну відповідь на 24 міс. терапії.

На 6 міс. терапії іматинібом молекулярний моніторинг проводили у 288 пацієнтів. Пацієнти розподілялися такі групи залежно від рівня експресії гена *BCR/ABL1*: *BCR/ABL1* \leq 0,1 %, *BCR/ABL1* 0,1 – 1%, *BCR/ABL1* більше 1 %. Показано, що МВ4 на 24 міс. терапії досягали переважно пацієнти із *BCR/ABL1* \leq 0,1 % на 6 міс терапії (27 з 34 пацієнтів, 79,4 %, $p < 0,001$). Серед пацієнтів з *BCR/ABL1* більше 1 % тільки 3 з 214 (1,4 %) досягли МВ4 на 24 міс. терапії.

Кореляційний аналіз виявив наявність помірного кореляційного зв'язку між рівнем експресії гена *BCR/ABL1* на 3 та 6 міс. терапії іматинібом ($R_{\text{Spearman}} = 0,724$, $p < 0,001$).

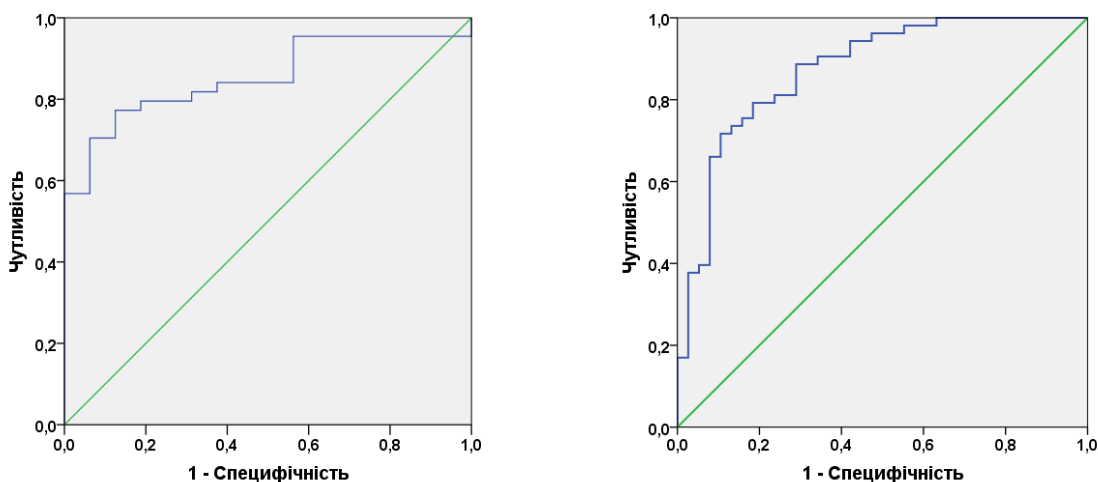
Таблиця 3

Досягнення МВ4 на 24 міс. терапії іматинібом залежно від рівня експресії гена *BCR/ABL1* на 3 міс. терапії

Час визначення рівня експресії <i>BCR/ABL1</i>	Рівень редукції експресії <i>BCR/ABL1</i>	МВ4 на 24 міс. терапії іматинібом		Рівень значущості, p
		n	%	
3 міс. терапії іматинібом, n = 86	< 1 %	22/29	75,9	<0,001*
	1 – 10 %	8/23	34,7	
	\geq 10 %	3/34	8,8	
6 міс. терапії іматинібом, n = 288	< 0,1 %	27/34	79,4	<0,001*
	0,1 – 1 %	20/41	48,8	
	\geq 1 %	3/213	8,3	

Примітка: * - статистично значущі розбіжності, МВ4 – глибока молекулярна відповідь.

Використання методу побудови кривих операційних характеристик (ROC-аналізу) дозволило встановити порогові значення рівня експресії гена *BCR/ABL1*, прогностично значущі щодо ефективного досягнення глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії іматинібом. Порогове значення експресії гена *BCR/ABL1* на 3 міс. терапії іматинібом з оптимальною комбінацією чутливості та специфічності складало 3,7 % (рис. 1). Тобто, при рівні експресії гена *BCR/ABL1* на 3 міс терапії вище 3,7 % підвищувався ризик недосягнення глибокої молекулярної відповіді через 24 міс. терапії. При вибраному критичному порозі чутливість моделі складала 80%, специфічність – 81%. При проведенні аналізу виявлено дуже добрий зв'язок між показниками: AUC (площа під характеристичною кривою) дорівнювала 0,854 (95% ДІ: 0,759 – 0,949), ($p < 0,001$).



А.

Б

Рис. 1. Характеристична крива (ROC-крива) моделі прогнозування ризику недосягнення глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію залежно від рівня експресії гена *BCR/ABL1*: А – прогностичний маркер - рівень експресії гена *BCR/ABL1* на 3 міс. терапії іматинібом; оптимальний критичний поріг тесту складає 3,7%. Б – прогностичний маркер - рівень експресії гена *BCR/ABL1* на 6 міс. терапії іматинібом; оптимальний критичний поріг тесту складає 0,4 %.

За даними ROC-аналізу дискримінаційне значення рівня експресії гена *BCR/ABL1* на 6 міс. терапії іматинібом становило 0,4 % (чутливість критерію – 81 %, специфічність – 74 %) (рис. 1). Тобто, при рівні експресії гена *BCR/ABL1* на 6 міс. терапії іматинібом вище 0,4 % підвищувався ризик недосягнення глибокої молекулярної відповіді через 24 міс. терапії. Ефективність цього критерію становила 0,874 (95% ДІ: 0,801 – 0,948, $p < 0,001$), що є ознакою дуже доброго прогностичного маркера.

Таким чином, визначені порогові значення рівня експресії гена *BCR/ABL1* на 3 міс. (3,7 %) та *BCR/ABL1* на 6 міс. (0,4 %) терапії іматинібом дозволили класифікувати пацієнтів за групами низького та високого ризику досягнення глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії іматинібом.

Для визначення внеску показників динаміки редукції пухлинного клону на терапії іматинібом в прогнозування раннього досягнення глибокої молекулярної відповіді (на 24 міс. терапії) ми включили в нову логістичну регресійну модель визначені в табл. 3 незалежні ініціальні прогностичні фактори (тип транскрипту гена *BCR/ABL1* та термін лікування до призначення іматинібуму) в поєднанні з показником рівня експресії гена *BCR/ABL1* на 3 міс. терапії іматинібом з пороговим значенням 3,7%. Враховуючи наявність кореляційного зв'язку між рівнем експресії гена *BCR/ABL1* на 3 та 6 міс. терапії, у модель був залучений лише один з цих показників (рівень експресії гена *BCR/ABL1* на 3 міс. терапії як найбільш ранній показник).

Було показано, що через 3 міс. після початку терапії іматинібом єдиним незалежним прогностичним фактором, який обумовлює вірогідність швидкого досягнення МВ4, залишається рівень експресії гена *BCR/ABL1* з пороговим значенням 3,7 % (табл. 4). Показано, що $BCR/ABL1 \leq 3,7\%$ асоціюється з високою вірогідністю досягнення МВ4 на 24 міс. терапії ($p < 0,001$). Інформаційна здатність такої моделі для прогнозування досягнення глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії іматинібом складає 93,4 % ($p < 0,001$).

Таблиця 4

**Результати множинного логістичного регресійного аналізу факторів,
що обумовлюють досягнення глибокої молекулярної відповіді на 24 міс.
терапії іматинібом**

Показник	Регресійний коефіцієнт В (стандартна похибка)	Рівень значущості, р	Відношення шансів (Exp(B))	95 % ДІ для Exp(B)
Тип транскрипта <i>BCR/ABL1</i> , e13a2 vs e14a2	0,983 (0,830)	0,246	2,673	0,526 – 13,592
Термін лікування до призначення іматинібу, міс.	-0,142 (0,079)	0,072	0,868	0,744 – 1,013
<i>BCR/ABL1</i> на 3 міс. терапії іматинібом: ≤ 3,7% vs > 3,7%	-3,604 (0,684)	< 0,001*	0,027	0,007 – 0,104
Константа моделі	0,789 (0,873)	0,366	2,201	

Примітка: χ^2 моделі = 95,59, $p < 0,001$, * – статистично значущі розбіжності, МВ4 – глибока молекулярна відповідь, ДІ – довірчий інтервал.

ВИСНОВКИ

В нашому дослідженні було проаналізовано комплекс демографічних та клініко-лабораторних показників, які визначаються при встановленні діагнозу ХМЛ, а також показників динаміки пухлинного клону на ранніх термінах (3 міс. та 6 міс.) терапії іматинібом як прогностичних факторів досягнення ранньої глибокої молекулярної відповіді на терапію іматинібом. За допомогою побудови логістичних регресійних моделей було показано, що незалежними ініціальними факторами прогнозування швидкого досягнення глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії іматинібом є тип транскрипту гена *BCR/ABL1* та тривалість терапії до призначення іматинібу.

Результати дослідження обґрунтовують необхідність швидкої редукції експресії гена *BCR/ABL1*, якщо стратегією лікування є глибока молекулярна відповідь. Розраховано критичний поріг рівня експресії химерного гена *BCR/ABL1* = 3,7 % на 3 міс. та *BCR/ABL1* = 0,4 % на 6 міс., перевищення якого призводить до підвищення ризику недосягнення глибокої молекулярної відповіді.

За результатами логістичного регресійного аналізу показано, що включення в комплекс факторів показника рівня експресії гена *BCR/ABL1* з пороговим значення 3,7 % на 3 міс. дозволяє значуще збільшити точність прогнозування досягнення МВ4 на 24 міс. терапії іматинібом у хворих на ХМЛ та нівелює значення інших прогностичних факторів.

Визначені прогностичні фактори (тип *BCR/ABL1* транскрипта, термін лікування до призначення іматинібом, та рівень експресії гена *BCR/ABL1* на 3 міс.) дозволять якомога раніше визначити пацієнтів з високим ризиком недосягнення глибокої молекулярної відповіді на 24 міс. терапії іматинібом та змінити в разі необхідності тактику ведення хворого.

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.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Analysis of genomic breakpoints in p190 and p210 BCR-ABL indicate distinct mechanisms of formation / J. Score, M. J. Calasanz, O. Ottman [et al.] // *Leukemia*. – 2010. – Vol. 24, № 10. – P. 1742–1750.
2. 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) / M. Deininger, S. G. O'Brien, F. Guilhot [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 114, № 22. – Abstract 1126. – P. 462.
3. GIMEMA. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general

population / F. Efficace, M. Vuccarani, M. Breccia [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 17. – P. 4554–4560.

4. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia / S. Saublele, J. Richter, A. Hochhaus, F. X. Mahon // *Leukemia*. – 2016. – Vol. 30, № 8. – P. 1638–1647.

5. Прогностичні фактори відповіді на терапію інгібіторами тирозинкіназ в українській когорті пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією / І. Дмитренко, І. Дягіль, Ж. Мінченко [та ін.] // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Проблеми регуляції фізіологічних функцій*. – 2018. – № 24. – С. 17–24.

6. Прогностические факторы, ассоциированные с достижением глубокого молекулярного ответа на терапию иматинибом у пациентов с хронической миелоидной лейкемией / И. В. Дмитренко, В. Г. Федоренко, Т. Ю. Шляхтиченко [та ін.] // *Гематология Трансфузиология. Восточная Европа*. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 182–192.

7. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia / M. Pfirmann, M. Vuccarani, S. Saussele [et al.] // *Leukemia*. – 2016. – Vol. 30, N 1. – P. 48–56.

8. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia / JE Sokal, EB Cox, M Vuccarani [et al.] // *Blood*. – 1984. – Vol. 63, N 4. – P. 789–799.

9. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa / J. Hasford, M. Pfirmann, R. Hehlmann [et al.] // *J Natl Cancer Inst*. – 1998. – Vol. 90, N 11. – P. 850–858.

10. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease/ J. J. van Dongen, E. A. Macintyre, J. A. Gabert [et al.] // *Leukemia*. – 1999. – Vol. 13, № 12. – P. 1901–1928.

11. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 / M. Vuccarani, M. W. Deininger, G. Rosti [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 122, № 6. – P. 872–884.

12. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский / Наука и Здравоохранение. – 2017. – №4. – С. 5–26.

***ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАННЕЙ РЕДУКЦИЯ ЭКСПРЕССИИ
ГЕНА BCR/ ABL1 В СПЕКТРЕ КРИТЕРИЕВ ДОСТИЖЕНИЯ ГЛУБОКОГО
МОЛЕКУЛЯРНОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ИМАТИНИБОМ У
ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ***

И.В. ДМИТРЕНКО

*Государственное учреждение «Национальный научный центр радиационной
медицины Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев*

Достижение глубокого молекулярного ответа (МО4) является необходимым условием для решения вопроса о прекращении терапии иматинибом у пациентов с хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ). Для определения спектра информативных критериев, которые позволят уже на ранних этапах лечения выделить пациентов с высокой вероятностью достижения МО4 на 24 мес. терапии иматинибом, было обследовано 313 пациентов с хронической фазой ХМЛ в возрасте от 18 до 80 лет (Me = 42 года). Анализировали прогностическое значение уровня экспрессии гена BCR/ABL1 на 3 мес. и 6 мес. терапии и инициальных клинико-лабораторных и демографических факторов (возраста, пола, группы риска по системам Sokal, Hasford, EUTOS и ELTS, длительности предлеченности и типа BCR/ABL1 транскрипта) в достижении глубокого молекулярного ответа на 24 мес. терапии иматинибом. Инициальными независимыми прогностическими

факторами являлись тип *BCR/ABL1* транскрипта ($p = 0,045$) и длительность терапии до назначения иматиниба ($p = 0,006$). Уровень экспрессии гена *BCR/ABL1* на 3 мес. и 6 мес. терапии также статистически значимо ассоциировался с редукцией опухолевого клона до уровня МВО на 24 мес. терапии. Определены пороговые значения экспрессии гена *BCR/ABL1* = 3,7% на 3 мес. и *BCR/ABL1* = 0,4% на 6 мес. терапии иматинибом, превышение которых увеличивает риск недостижения глубокого молекулярного ответа через 24 мес. терапии. Показано, что включение в комплекс факторов показателя уровня экспрессии гена *BCR/ABL1* < 3,7% на 3 мес. позволяет значимо увеличить точность прогнозирования достижения МО4 на 24 мес. терапии и нивелирует значение других прогностических факторов.

Ключевые слова: хроническая миелоидная лейкемия, *BCR/ABL1*, глубокий молекулярный ответ, ингибиторы тирозинкиназ, прогностические факторы

**PROGNOSTIC VALUE OF EARLY REDUCTION OF *BCR/ABL1* GENE
EXPRESSION IN CRITERIA OF DEEP MOLECULAR RESPONSE ON
IMATYINIB THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID
LEUKEMIA**

I.V. DMYTRENKO

*State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National
Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv*

*Achieving a deep molecular response (MR4) is a prerequisite for imatinib therapy discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia (CML). 313 patients with a chronic phase of CML at the age from 18 to 80 years (Me = 42 years) were examined to determine the range of informative early criteria that will allow to select patients with a high probability of MR4 by 24 months of imatinib therapy. The prediction value of the *BCR/ABL1* transcript level at 3 months and 6 months of imatinib therapy and initial clinical-laboratory and demographic factors were*

analyzed (age, sex, risk group for Sokal, Hasford, EUTOS and ELTS systems, duration of therapy before imatinib and BCR/ABL1 transcript type). By multivariate analysis, the type of BCR/ABL1 transcript ($p = 0.045$) and the duration of therapy before imatinib ($p = 0.006$) were the initial independent predictors of a deep molecular response at 24 months. The BCR/ABL1 transcript level at 3 months and 6 months were also significantly associated with the reduction of the tumor clone to the level of MR4 at 24 months of therapy. The threshold for the BCR/ABL1 transcript level was determined to be 3.7 % at 3 months and BCR/ABL1 = 0.4 % at 6 months. The excess of these threshold increased the risk of deep molecular response failure at 24 months. It is shown that the inclusion the BCR/ABL1 < 3.7 % at 3 months as an additional factor significantly increased the accuracy of prognosis the MR4 at 24 months and eliminated the importance of other prognostic factors.

Key words: chronic myeloid leukemia, BCR/ABL1, deep molecular response, tyrosine kinase inhibitors, prognostic factors