

І. В. Дмитренко, Ж. М. Мінченко, І. С. Дягіль

ЗНАЧЕННЯ ГЛИБИНИ РЕДУКЦІЇ ПУХЛИННОГО КЛОНУ У ПРОГНОЗУВАННІ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ ІМАТИНІБОМ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

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

УДК 576.385.5:616.155.392-006.44-085-037:577.27

І. В. Дмитренко, Ж. М. Мінченко, І. С. Дягіль

ЗНАЧЕНИЕ ГЛУБИНЫ РЕДУКЦИИ ОПУХОЛЕВОГО КЛОНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ИМАТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ

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

Изучено значение глубины редукции опухолевого клона в прогнозировании течения заболевания у пациентов с хронической миелоидной лейкемией, не достигших оптимального ответа на терапию иматинибом.

Установлено, что медленная редукция (более 6 мес.) опухолевого клона до уровня полного цитогенетического ответа (ПЦО) является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении вероятности достижения большого молекулярного ответа через 48 мес. терапии и глубокого молекулярного ответа через 60 мес. терапии иматинибом. Наряду с этим, вероятность 10-летней выживаемости без прогрессии и общей выживаемости пациентов не зависит от времени достижения ПЦО. Медленная неэффективная редукция опухолевого клона является прогностическим фактором нестабильного ответа и повышает риск развития вторичной резистентности к терапии иматинибом.

Ключевые слова: хроническая миелоидная лейкемия, химерный ген *BCR/ABL1*, прогностические факторы, полный цитогенетический ответ, резистентность, ингибиторы тирозинкиназы.

UDC 576.385.5:616.155.392-006.44-085-037:577.27

I. V. Dmytrenko, Zh. M. Minchenko, I. S. Dyagil

THE TUMOR CLONES REDUCTION RATE VALUE IN THE PROGNOSIS OF IMATINIB THERAPY RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

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

Introduction. The chronic myeloid leukemia (CML) patients with pre-treatment history prior to imatinib prescription, as well as irregularly taking the drug due to drug toxicity or lack of patient compliance, often have time shifting in achieving the appropriate reduction of the tumor clone. This study aims to investigate prognostic value of the tumor clone reduction rate in the CML patients who did not achieved the optimal response to imatinib therapy.

Material and methods. A retrospective study was performed on 301 CML patients treated with imatinib 400 mg daily after therapy with hydroxiurea, busulphan or interferon- α for 3–161 months (Me=9 months). Median of follow-up was 64 months (40–120) months. The efficacy of imatinib therapy was evaluated by comparing the likelihood of achieving major molecular response (MMR), deep molecular response (MR4), progression free survival (PFS) and overall survival (OS), as well as the rate of loss of achieved response in patients who obtained tumor clone reduction to the level of complete cytogenetic response (CCyR) for different time: up to 6 months. (group 1), 7–12 months (group 2), 13–18 months (group 3), more than 18 months (group 4).

Results. The patients who achieved a CCyR at six months present higher probability of achieving a MMR at 48 months (96.9%) and MR4 at 60 months of imatinib therapy (92.2%) in comparison with patients with a delayed response. After ten years of follow-up, patients who had a delayed CCyR presented a PFS and OS rate that was similar to that of those who had an early CCyR. Patients with CCyR at 6 months do not have cases of loss of imatinib therapy response during follow-up. At the same time, in patients with CCyR delayed up to 12 months the rate of losing CCyR raised significantly, accounting for 41.4%, 20.7%, and 37.9% in groups 2, 3, and 4, respectively ($p=0.029$).

Conclusion. Delaying with CCyR is an unfavorable prognostic factor for achieving a MMR at 48 months and MR4 at 60 months of imatinib therapy. The probability of a 10-year PFS and OS does not depend on the time of CCyR achieving. Slow ineffective tumor clone reduction is a prognostic factor of the unstable response and increases the risk of secondary resistance to imatinib therapy.

Key words: chronic myeloid leukemia, BCR/ABL1 fusion gene, prognostic factors, complete cytogenetic response, resistance, tyrosine kinase inhibitors.



Вступ

З моменту винаходу першого інгібітора тирозинкіназ (ІТК) іматинібу прогноз для пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) суттєво змінився: захворювання було перекваліфіковане із невиліковних у хронічне. За результатами міжнародного багатоцентрового рандомізованого дослідження IRIS показано, що у пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ, які після встановлення діагнозу розпочали терапію іматинібом, загальна виживаність через 10 років терапії сягала 83,3 % [1].

Для оцінки ефективності терапії ХМЛ інгібіторами тирозинкіназ Європейська організація з лікування лейкозів (ELNet) у 2013 р. запропонувала критерії оцінки відповіді на терапію ІТК: оптимальна відповідь, попередження ("warning") і невдача терапії [2]. Визначення ефективності терапії ІТК базується на оцінці залишкового пулу пухлинних клітин цитогенетичним або молекулярно-генетичним методом через 3, 6 та 12 міс. терапії. Критерієм є відсоток метафаз з Ph-хромосою або рівень експресії химерного гена *BCR/ABL1*. Оптимальна відповідь асоціюється з найкращим довгостроковим результатом і свідчить про задовільну ефективність лікування. Невдача терапії означає, що пацієнт потребує зміни лікування, щоб обмежити ризик прогресії захворювання. Попередження означає, що характеристики захворювання та відповідь на лікування потребують більш частого моніторингу, щоб дозволити своєчасно змінити ІТК у разі невдачі терапії.

У щоденній практиці пацієнти часто мають історію попереднього лікування до при-

значення ІТК, а також нерегулярно приймають препарат з причин його токсичності або відсутності комплаєнтності пацієнта. Це призводить до зміщення термінів досягнення відповідної редукції пухлинного клону у визначенні проміжку часу або взагалі до зниження ймовірності отримання будь-якої відповіді на терапію [3; 4].

Метою роботи було дослідити значення глибини редукції пухлинного клону у прогнозуванні перебігу захворювання у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, які не досягли оптимальної відповіді на терапію іматинібом.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективне дослідження відповіді на терапію іматинібом у 301 пацієнта з ХМЛ у хронічній фазі, 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. Усі пацієнти надали інформовану згоду на використання їхнього біоматеріалу для дослідження. Критерієм відбору пацієнтів у дослідження була тривалість спостереження більше 40 міс.

Група обстеження складалася зі 134 (44,5 %) чоловіків і 167 (55,5 %) жінок. Медіана віку пацієнтів на час встановлення діагнозу становила 43 роки (від 18 до 80 років). Переважна більшість пацієнтів (78,4 %) до призначення іматинібу отримувала попереднє лікування гідроксисечовиною, бусульфаною або інтерфероном від 3 до 161 міс. (медіана 9 міс.). Стартова добова доза іматинібу — 400 мг на добу. У разі недосягнення оптимальної відповіді

або втрати досягнутої відповіді дозу препарату збільшували до 600–800 мг на добу. Медіана спостереження становила 64 міс. (40–120 міс).

Моніторинг терапії проводили методом зворотно-транскрипційної полімеразної ланцюгової реакції з детекцією у реальному часі через 3, 6 та 12 міс. терапії, далі кожні 6 міс. згідно з рекомендаціями ELNet [2]. Глибина редукції пухлинного клону оцінювалася за рівнем експресії гена *BCR/ABL1*: *BCR/ABL1* від 0,1 до 1 % вважали еквівалентом повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ), *BCR/ABL1* від 0,01 до 0,1 % — великої молекулярної відповіді (ВМВ) та *BCR/ABL1* ≤ 0,01 — глибокої молекулярної відповіді (МВ4). Як контрольний використовували ген *ABL1* [2].

Кумулятивну ймовірність ПЦВ, ВМВ та МВ4, а також виживаності без прогресії (PFS) та загальної виживаності (OS) розраховували за методом Kaplan–Meier та порівнювали за допомогою log-rank тесту [5]. Статистичний аналіз проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS for Windows (версія 20.0). Розбіжності між параметрами, що порівнювалися, вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Через 12 міс. терапії іматинібом зменшення пухлинного клону до рівня ВМВ (*BCR/ABL1* < 0,1 %) визначалось у 69 (22,9 %) пацієнтів, що означало оптимальну відповідь згідно з критеріями ELNet 2013. За той же період часу відсутність редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ (*BCR/ABL1* > 1 %) реєстрували у 156 (51,8 %) пацієнтів. У подальшому аналізі цих пацієнтів було включено



до групи з невдачею терапії. Ще у 76 (25,2 %) пацієнтів через 12 міс. терапії реєструвалася тільки ПЦВ. Згідно з рекомендаціями ELNet 2013, вони увійшли до групи «попередження». Редукція пухлинного клону через 24 міс. до рівня MB4 реєструвалася у 43 (14,3 %) пацієнтів. Серед пацієнтів групи «попередження» у 60 з 76 осіб у середньому через 40 міс. (17–96 міс.) терапії іматинібом було досягнуто BMB (пізня відповідь). У групі з невдачею терапії у 24 зі 156 пацієнтів було отримано пізню редукцію пухлинного клону тільки до рівня ПЦВ — у середньому через 29 міс. (18–86 міс.), а у 31 зі 156 пацієнтів — до рівня BMB, у середньому через 47 міс. (21–97 міс.). Усього за весь період спостереження ПЦВ досягли 200 (66,4 %) пацієнтів, BMB — 158 (52,5 %) пацієнтів, MB4 — 122 (40,5 %) пацієнти.

Для оцінки значення глибини редукції пухлинного клону у прогнозуванні перебігу ХМЛ у хворих, які отримували терапію іматинібом, усіх пацієнтів, у яких було отримано щонайменш ПЦВ (200 осіб), розподілили на групи згідно з терміном досягнення ПЦВ: до 6 міс. включно (група 1), від 7 до 12 міс. (група 2), від 13 до

18 міс. (група 3), більше 18 міс. (група 4). Група 1 відповідала критеріям оптимальної відповіді через 6 міс. терапії іматинібом [2], група 2 — критеріям «попередження» [2], групи 3 та 4 розцінювались як пізня відповідь. Оцінювали ефективність терапії іматинібом, порівнюючи ймовірність досягнення BMB, MB4, PFS та OS, а також частоту втрати досягнутої відповіді (табл. 1).

Виявлено, що найбільшу кумулятивну ймовірність досягнення BMB через 48 міс. терапії іматинібом (96,9 %) та MB4 через 60 міс. терапії (92,2 %) мали пацієнти, у яких редукція експресії гена *BCR/ABL1* до рівня ПЦВ відбулася до 6-го місяця терапії іматинібом. Саме цей термін досягнення ПЦВ відповідав критеріям ELN щодо оптимальної відповіді на терапію ІТК першої лінії [2].

Пізніше досягнення ПЦВ асоціювалось із значущим зниженням кумулятивної ймовірності досягнення BMB ($p < 0,001$) та MB4 ($p < 0,001$). Групи 2 та 3 не відрізнялися ймовірністю досягнення BMB та MB4, тобто затримання досягнення ПЦВ до 6–18 міс. мало однаковий ефект. Потрібно зазначити, що навіть у пацієнтів, у яких ПЦВ була зареєстрована значно

пізніше (після 18 міс.), зберігалася ймовірність отримати BMB та MB4: кумулятивна ймовірність досягнення BMB через 48 міс. терапії іматинібом сягала 26,8 % (95 % ДІ: 15,6–38,0), а MB4 через 60 міс. терапії — 27,7 % (95 % ДІ: 13,4–42,0) відповідно. Проте ці показники були значуще нижчими, ніж у пацієнтів, які досягли ПЦВ раніше ніж через 18 міс. терапії (див. табл. 1).

Максимальне пригнічення пухлинного клону до рівня MB4 та глибше має принципове значення, коли метою терапії є ремісія без ІТК. Сьогодні наявність глибокої молекулярної відповіді є однією з головних умов припинення терапії ІТК. Показано, що пацієнти із стабільною MB4 краще зберігають ремісію без терапії порівняно з пацієнтами без MB4, у яких після припинення терапії ІТК частіше розвивається молекулярний рецидив [6; 7].

За весь період спостереження прогресія до фази акселерації та бластного кризу, яка призвела до летального результату, була зафіксована у 8 (4 %) із 200 пацієнтів. Розрахункова 10-річна виживаність без прогресії та загальна виживаність сягали 90 % для пацієнтів з ПЦВ до 6 міс. та

Таблиця 1

Показники відповіді на терапію іматинібом у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією залежно від терміну досягнення повної цитогенетичної відповіді

| Показник | Термін досягнення ПЦВ від початку терапії іматинібом | | | | p |
|--|--|---------------------|---------------------|---------------------|----------|
| | ≤ 6 міс., n=41 | 7–12 міс., n=67 | 13–18 міс., n=36 | > 18 міс., n=56 | |
| Кумулятивна ймовірність досягнення BMB через 48 міс., % (95 % ДІ) | 96,9 (90,8–100) | 76,1 (63,8–88,4) | 63,6 (43,4–83,8) | 26,8 (15,6–38,2) | < 0,001* |
| Кумулятивна ймовірність досягнення MB4 через 60 міс., % (95 % ДІ) | 92,2 (81,4–100) | 67,9 (56,4–79,1) | 67,6 (46,8–88,4) | 27,7 (13,4–42,0) | < 0,001* |
| Розрахункова 10-річна виживаність без прогресії (PFS), % (95 % ДІ) | 90,0 (71,4–100) | 92,1 (83,3–100) | 94,1 (82,9–100) | 91,1 (81,3–100) | 0,917 |
| Розрахункова 10-річна загальна виживаність (OS), % (95 % ДІ) | 90,0 (71,4–100) | 92,1 (83,3–100) | 94,1 (82,9–100) | 91,1 (81,3–100) | 0,917 |

Примітка. * — статистично значуща відмінність.



92,1; 94,1 і 91,1 % для пацієнтів з терміном досягнення ПЦВ 7–12, 13–18 міс. та більше 18 міс. ($p=0,917$) відповідно (див. табл. 1). Отже, незважаючи на те, що 28 % пацієнтів досягли ПЦВ більше ніж через 18 міс. після початку терапії іматинібом, рівень PFS та OS не відрізнявся від пацієнтів з редукцією експресії гена *BCR/ABL1* до рівня ПЦВ до 6-го місяця терапії іматинібом.

У пацієнтів, які досягли ПЦВ протягом 6 міс. терапії, не було зареєстровано випадків втрати досягнутої відповіді на терапію іматинібом. Водночас уже при затриманні ПЦВ до 12 міс. і більше частота розвитку цитогенетичного рецидиву (втрати ПЦВ) значуще зростала та становила 41,4; 20,7 і 37,9 % у групах 2, 3 та 4 відповідно ($p=0,029$).

Висновки

Затримання редукції пухлинного клону до рівня повної цитогенетичної відповіді є несприятливим прогностичним чинником щодо ймовірності досягнення великої молекулярної відповіді через 48 міс. терапії та глибокої молекулярної відповіді через 60 міс. терапії іматинібом. Швидка ПЦВ збільшує ймовірність досягнення глибокої молекулярної відповіді. Поряд з цим ймовірність 10-річної виживаності без прогресії та загальної виживаності пацієнтів не залежить від терміну редукції пухлинного клону до рівня ПЦВ. Пацієнти, які досягли ПЦВ пізніше ніж через 6 міс., частіше втрачають отриману відповідь на терапію, ніж пацієнти з ранньою відповіддю. Отже, повільна неефективна редукція пухлинного клону є прогностичним чинником нестабільної відповіді та підвищує ризик розвитку вто-

ринної резистентності до терапії іматинібом.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, химерний ген *BCR/ABL1*, прогностичні фактори, повна цитогенетична відповідь, резистентність, інгібітори тирозинкінази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia / A. Hochhaus et al. *The New England journal of medicine*. 2017. Vol. 376 (10). P. 917–927.

2. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia / M. Baccarani et al. *Blood*. 2013. Vol. 122 (6). P. 872–884.

3. Прогностичні фактори відповіді на терапію інгібіторами тирозинкінази в українській когорті пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією / І. В. Дмитренко та ін. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Серія: Проблеми регуляції фізіологічних функцій*. 2018. № 24. С. 17–24.

4. Куцев С. И., Шатохин Ю. В. Влияние перерывов терапии иматинибом на достижение цитогенетического и молекулярного ответов у больных хроническим миелолейкозом. *Казанский медицинский журнал*. 2009. № 6. С. 827–831.

5. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е. Е. Шарашова и др. *Наука и здравоохранение*. 2017. № 5. С. 5–28.

6. Long term follow-up after imatinib cessation for patients indeep molecular response: the update results of the STIM1 study / F. X. Mahon et al. *Blood*. 2013. Vol. 122 (21). P. 255.

7. Hughes T. P., Ross D. M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. Vol. 128 (1). P. 17–23.

REFERENCES

1. Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F., Radich J.P., Branford S., Hughes T.P., Baccarani M., Deininger M.W., Cervantes F., Fujihara S, Ortmann C.E., Menssen H. D., Kantarjian H., O'Brien S. G., Druker B.J. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2017; 376 (10): 917-927.

2. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., Hochhaus A., Soverini S., Apperley J.F., Cervantes F., Clark R.E., Cortes J.E., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T.P., Kantarjian H.M., Kim D.W., Larson R.A., Lipton J.H., Mahon F.X., Martinelli G., Mayer J., Müller M.C., Niederwieser D., Pane F., Radich J.P., Rousselot P., Saglio G., Saúlße S., Schiffer C., Silver R., Simonsson B., Steegmann J.L., Goldman J.M., Hehlmann R. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 122 (6): 872-884.

3. Dmytrenko I., Diahil I., Minchenko Zh., Martina Z., Fedorenko V., Shliakhtichenko T., Sholoyko V., Dmytrenko O. 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 rehuliatstii fiziologichnykh funktsii*. 2018; 24: 17-24.

4. Kutsev S.I., Shatokhin Yu.V. The effect of interruptions in imatinib therapy on the achievement of cytogenetic and molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 6: 827-831.

5. Sharashova E.E., Holmatova K.K., Gorbatova M.A., Grzhibovskij A.M. Survival analysis in health sciences using SPSS software. *Nauka i Zdravookhraneniye*. 2017; 5: 5-28.

6. Mahon F.X., Rea D., Guilhot J., Guilhot F., Huguet F., Nicolini F.E., Legros L., Charbonnier A., Guerci A., Varet B.R., Etienne G., Reiffers J., Rousselot P. Long term follow-up after imatinib cessation for patients indeep molecular response: the update results of the STIM1 study. *Blood*. 2013; 122 (21): 255.

7. Hughes T.P., Ross D.M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016; 128 (1): 17-23.

Надійшла до редакції 03.09.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 12.09.2019

