

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.392.8-036.12-085-037

Фоминых М.С.¹, Абдулкадыров К.М.¹, Туркина А.Г.², Шуваев В.А.¹, Мартынкевич И.С.¹,
Цаур Г.А.^{3,4}, Бедерак Н.В.⁵, Чельшева Е.Ю.², Шухов О.А.², Абдуллаев А.О.², Удалева В.Ю.¹,
Зотова И.И.¹, Шихбабаева Д.И.¹, Полушкина Л.Б.¹, Иванова М.П.¹, Петрова Е.В.¹,
Мартыненко Л.С.¹, Клейна Е.В.¹, Цыбакова Н.Ю.¹

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА – ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ УРОВНЯ BCR-ABL

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА, 191024, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ³ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1», 620149, г. Екатеринбург, Россия; ⁴ГБУЗ Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий», 620026, г. Екатеринбург; ⁵МБУ «Центральная городская больница №7», 620137, г. Екатеринбург.

Актуальность. Больные хроническим миелолейкозом представляют собой гетерогенную группу. В настоящее время наиболее актуальной проблемой в терапии заболевания является ее персонализация, основанная на индивидуальных характеристиках больного.

Цель исследования – изучение индивидуального прогностического значения скорости снижения уровня BCR-ABL в течение первых 3 мес терапии ингибиторами тирозинкиназ.

Материал и методы. В исследование включены 54 больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе. В качестве терапии 1-й линии больные получали: иматиниб 400 мг/сут ($n = 41$), нилотиниб 600 мг/сут ($n = 12$), дазатиниб ($n = 1$). Уровень относительной экспрессии BCR-ABL гена определяли по международной шкале в момент диагностики, через 3, 6 и 12 мес терапии ингибиторами тирозинкиназ. Оценивали соотношение уровней экспрессии BCR-ABL через 3 мес терапии и в момент диагностики, частоту достижения больными раннего молекулярного ответа через 3 мес лечения (BCR-ABL не более 10%) и большой молекулярный ответ (БМО) через 12 мес терапии, а также соотношение уровня экспрессии BCR-ABL через 3 мес и уровня, достигнутому к 1-му месяцу терапии.

Результаты. У 26 (76,5%) из 34 больных с соотношением уровней BCR-ABL через 3 мес терапии и в момент диагностики меньше 0,1 был достигнут БМО к 12-му месяцу терапии, и только у 9 (45%) из 20 больных с соотношением больше 0,1 был достигнут оптимальный ответ на 1 год терапии ($p = 0,02$). Соотношение уровня экспрессии через 3 мес к уровню через 1 мес также показало, что у 5 (83,3%) из 6 больных с соотношением меньше 0,1 был достигнут БМО на 1 год терапии, при этом только 1 (16,7%) больной с соотношением больше 0,1 достиг оптимального ответа ($p = 0,04$). При сравнении этих данных с группой больных, достигших раннего молекулярного ответа через 3 мес терапии (BCR-ABL менее 10%), получены следующие результаты: 33 (71,7%) из 46 больных с уровнем BCR-ABL не более 10% достигли БМО к 12-му месяцу лечения, и 2 (25%) из 8 больных с уровнем BCR-ABL более 10% достигли БМО на 1 год терапии ($p = 0,02$). При использовании для прогнозирования достижения оптимального ответа соотношения уровня BCR-ABL через 3 мес терапии к начальному уровню терапии среди больных с ранним молекулярным ответом (BCR-ABL не более 10% на 3 мес терапии) дополнительно были выявлены 5 больных с плохим прогнозом заболевания, которые не достигли БМО к 12-му месяцу.

Индивидуальная скорость снижения уровня BCR-ABL в течение первых 3 мес терапии по отношению к начальному индивидуальному уровню может быть использована как прогностический маркер вероятности достижения БМО через 12 мес терапии.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз; индивидуализация терапии; ингибиторы тирозинкиназ; BCR-ABL; большой молекулярный ответ.

Для цитирования: Фоминых М.С., Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Цаур Г.А., Бедерак Н.В., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Абдуллаев А.О., Удалева В.Ю., Зотова И.И., Шихбабаева Д.И., Полушкина Л.Б., Иванова М.П., Петрова Е.В., Мартыненко Л.С., Клейна Е.В., Цыбакова Н.Ю. Персонализация терапии хронического миелолейкоза – прогностическое значение индивидуальной динамики уровня BCR-ABL. Гематология и трансфузиология. 2016; 61(1): 4-10. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-4-10

Fominykh M.S.¹, Abdulkadyrov K.M.¹, Turkina A.G.², Shuvaev V.A.¹, Martynkevich I.S.¹, Tsaur G.A.³, Bederak N.V.⁴, Chelysheva E.Yu.², Shukhov O.A.², Abdullaev A.O.², Udaleva V.Yu.¹, Zotova I.I.¹, Shikhbabaeva D.I.¹, Polushkina L.B.¹, Ivanova M.P.¹, Petrova E.V.¹, Martynenko L.S.¹, Kleina E.V.¹, Tsybakova N.Yu.¹

PERSONALIZATION OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA TREATMENT – PROGNOSTIC VALUE OF THE INDIVIDUAL RATE OF BCR-ABL LEVEL DECLINE

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.Petersburg, 191024, Russian Federation; ²National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation; ³Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation; ⁴Ekaterinburg Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, 620926, Russian Federation; ⁵Municipal Central Hospital No. 7, Ekaterinburg, 620137, Russian Federation

Relevance. Chronic myelogenous leukemia (CML) patients represent the heterogeneous group. Several studies in recent years were aimed to personalize treatment based on individual patients characteristics.

Aim of study. The aim of our study was to assess prognostic value of individual BCR-ABL decline rate in the first three months of CML therapy to predict optimal response.

Patients and methods. Fifty-four patients with chronic phase CML were included in the study. Forty-one patients started treatment with Imatinib 400 mg/day, 12 patients started with Nilotinib 600 mg/day and 1 patient started with Dasatinib 100 mg/day. BCR-ABL level was determined by International Scale at the moment of

diagnosis and after 3, 6 and 12 months with ITK therapy. The ratio of *BCR-ABL* levels at 3 months to baseline for each patient, frequency of the achievement of the early molecular response at 3 months (10% by IS) and MMR at 12 months were assessed; in addition, we calculated ratio of *BCR-ABL* levels at 3 months to *BCR-ABL* levels at 1 month.

Twenty-six out of 34 patients (76.5%) with ratio of *BCR-ABL* levels at 3 months to baseline below than 0.1 achieved MMR at 12 months, while only 9 out of 20 patients (45%) with ratio more than 0.1 had optimal response ($p = 0.02$). Ratio of *BCR-ABL* levels at 3 months to *BCR-ABL* levels at 1 month showed much better results with the same (0.1) cut-off value – 5 out of 6 patients (83.3%) with ratio *BCR-ABL* levels at 3 months to *BCR-ABL* levels at 1 month below than 0.1, while only the 1 patient (16.7%) with ratio more than 0.1 achieved optimal response ($p = 0.04$), respectively. Application of early molecular response at 3 months (10% by IS) yielded worse discrimination results: 33 of 46 (71.7%) patients with *BCR-ABL* level $\leq 10\%$ at 3 months, whereas 2 of 8 (25%) patients with *BCR-ABL* $> 10\%$ had MMR at 1 year ($p = 0.02$), respectively. Furthermore, application of our ratio cut-off value in patients with early molecular response (*BCR-ABL* level $\leq 10\%$ at 3 months) allowed us to reveal additional 5 high-risk patients who have not reached MMR after 1 year of therapy.

Conclusion. Our study showed that individual *BCR-ABL* level decline rate estimated in the first three months of CML therapy from the baseline to the level measured at 3 months might be useful as an optimal predictor of outcome for CML patients (MMR after 1 year of treatment).

Key words: chronic myeloid leukemia; individualization of therapy; tyrosine kinase inhibitors; *BCR-ABL*; major molecular response.

For citation: Fominykh M.S., Abdulkadyrov K.M., Turkina A.G., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S., Tsaur G.A., Bederak N.V., Chelysheva E.Yu., Shukhov O.A., Abdullaev A.O., Udaleva V.Yu., Zotova I.I., Shikhbabaeva D.I., Polushkina L.B., Ivanova M.P., Petrova E.V., Martynenko L.S., Kleina E.V., Tsybakova N.Yu. Personalization of chronic myelogenous leukemia treatment – prognostic value of the individual rate of *BCR-ABL* level decline. *Hematology and Transfusiology, Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2016; 61(1): 4-10. (in Russian). DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-4-10

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Funding. The study had no sponsorship.

Received 18 November 2015

Accepted 11 February 2016

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в течение последних 15 лет позволило значительно повысить выживаемость больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). По данным исследования IRIS, 8-летняя общая выживаемость (ОВ) при лечении иматинибом составляет 85%, выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) – 92% [1]. Частота прогрессирования в продвинутые фазы при терапии иматинибом более 5 лет не превышает 0,5% в год. Больные с ранним молекулярным ответом (РМО), т.е. с содержанием *BCR-ABL* по международной шкале (IS) не более 10% через 3 мес терапии ИТК, достигают 95% ОВ к 5-и годам терапии [2].

Несмотря на высокую эффективность ИТК, у некоторых больных наблюдается первичная или вторичная резистентность к проводимой терапии. Возможными причинами развития резистентности могут быть как несоблюдение протокола терапии и необоснованные перерывы в лечении, так и биологически обусловленные механизмы (*BCR-ABL*-зависимые или независимые) [3]. К сожалению, далеко не все механизмы резистентности при ХМЛ могут быть оценены в реальной клинической практике [4]. Больные с резистентным к терапии течением ХМЛ требуют своевременного переключения на терапию ИТК 2-го поколения (ИТК2), а в некоторых

случаях – проведения трансплантации аллогенного костного мозга [5].

С целью раннего выявления больных ХМЛ с высоким риском прогрессирования заболевания и высоким риском развития резистентности к терапии, введено понятие групп риска, применяемое к больным только с хронической фазой (ХФ) ХМЛ. В настоящее время в клинической практике широко используют следующие прогностические шкалы: Sokal, Hasford/EURO, EUTOS [6–8]. В дополнение к перечисленным выше шкалам, согласно рекомендациям по диагностике и лечению ХМЛ European LeukemiaNet [9, 10] и Российского Национального гематологического общества [11], в качестве прогностических маркеров используют результаты оценки цитогенетического и молекулярно-генетического ответа на определенных сроках терапии (3, 6, 12 мес лечения) [9–12].

В зависимости от объема лейкоэмического клона на каждом сроке, эффект терапии 1-й линии может быть расценен как оптимальный, предупреждение и неудача терапии. Неудача терапии предполагает низкую вероятность длительной выживаемости без прогрессии и является показанием к ее смене [13]. В данных рекомендациях делается акцент на то, что экспрессия гена *BCR-ABL* выше 10% после 3 мес терапии ИТК свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и после подтверждения данного факта при

Для корреспонденции:

Фоминых Михаил Сергеевич, младший научный сотрудник ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 191024, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: m.s.fominyh@gmail.com.

For correspondence:

Fominykh Mikhail S., MD, PhD, research assistant Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.Petersburg, 191024, Russian Federation. E-mail: m.s.fominyh@gmail.com.

Information about author:

Fominykh Mikhail S., <http://orcid.org/0000-0001-6552-8023>; Turkina A.G., <http://orcid.org/0000-0001-9947-2371>; Shuvaev V.A., <http://orcid.org/0000-0003-3536-0770>; Martynkevich I.S., <http://orcid.org/0000-0001-5958-0490>; Tsaur G.A., <http://orcid.org/0000-0002-9881-6221>; Chelysheva E.Yu., <http://orcid.org/0000-0001-6423-1789>; Shukhov O.A., <http://orcid.org/0000-0001-5393-0816>; Abdullaev A.O., <http://orcid.org/0000-0003-2530-808X>; Shikhbabaeva D.I., <http://orcid.org/0000-0002-1384-1621>; Polushkina L.B., <http://orcid.org/0000-0003-0051-2121>; Ivanova M.P., <http://orcid.org/0000-0001-5450-2944>; Petrova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-6052-6472>; Martynenko L.S., <http://orcid.org/0000-0003-1428-3059>; Tsybakova N.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-0107-6184>.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных ХМЛ на момент установления диагноза

Клинико-лабораторные характеристики	Число больных	
	абс.	%
Возраст (медиана), годы	52 (19–84)	
Пол:		
м	24	44,4
ж	30	55,6
Группы риска EUTOS:		
низкий риск	48	88,9
высокий риск	6	11,1
Группы риска Sokal:		
низкий риск	30	55,6
промежуточный	14	25,9
высокий риск	10	18,5
Медиана экспрессии гена <i>BCR-ABL</i> на момент диагностики (IS), %	41,46 (3,39–3185,36)	
Терапия 1-й линии:		
иматиниб 400 мг/сут	41	76
нилотиниб 600 мг/сут	12	22,2
дазатиниб 100 мг/сут	1	1,8
Всего больных...	54	

повторном молекулярном исследовании необходимо решить вопрос о переключении на 2-ю линию терапии ИТК. Содержание *BCR-ABL* менее 10% через 3 мес терапии обозначен как РМО.

В последние годы появились исследования, авторы которых обращают внимание не только на объем лейкоэмического клона на определенных сроках терапии ИТК при ХМЛ (3, 6, 12 мес терапии), но и оценивают индивидуальные характеристики ответа на лечение, а именно индивидуальный клиренс опухолевого клона, определяемый при ХМЛ как скорость снижения уровня *BCR-ABL* или соотношение экспрессии *BCR-ABL* на разных сроках [14, 15].

В одном из таких исследований [14] показано прогностическое значение скорости снижения

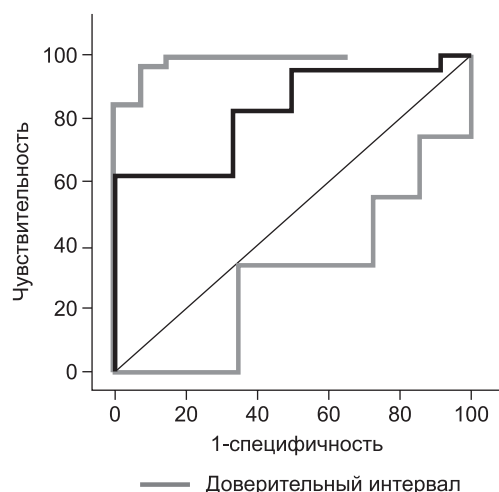


Рис. 1. Информативность соотношения уровня экспрессии *BCR-ABL* к 3 мес терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных ХМЛ к уровню в момент диагностики для прогноза достижения БМО к 12 мес терапии.

Таблица 2

Пороговые значения информативности соотношения уровня экспрессии *BCR-ABL* к 3-му месяцу терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных ХМЛ к уровню экспрессии *BCR-ABL* на момент диагностики

Значение	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ
< 0	0	0–14,2	100	73,5–100
≤ 0,0275	62,5	40,6–81,2	100	73,5–100
≤ 0,0632	62,5	40,6–81,2	66,67	34,9–90,1
≤ 0,1008	83,33	62,6–95,3	66,67	34,9–90,1
≤ 0,1982	83,33	62,6–95,3	50	21,1–78,9
≤ 0,268	95,83	78,9–99,9	50	21,1–78,9
≤ 0,61	95,83	78,9–99,9	8,33	0,2–38,5
≤ 1,8912	100	85,8–100	8,33	0,2–38,5
≤ 5,1569	100	85,8–100	0	0–26,5

Примечание. Жирным шрифтом выделено пороговое значение соотношения уровней экспрессии *BCR-ABL* через 3 мес и в момент диагностики для прогноза достижения БМО к 1-му году терапии ИТК, имеющее наилучший баланс чувствительности и специфичности.

соотношения уровней экспрессии *BCR-ABL* в течение первых 3 мес терапии. Результаты определения уровня экспрессии *BCR-ABL* в этом исследовании были представлены по отношению к экспрессии гена *GUS*, который в настоящее время редко используют в качестве контрольного гена для определения относительного уровня *BCR-ABL*. Оценку информативности соотношения уровня экспрессии *BCR-ABL/ABL* при применении стандартного мониторинга авторы этого исследования не проводили. Одним из препятствий для применения уровня *BCR-ABL/ABL* в момент диагностики является искажение (нелинейность) результатов измерения значений экспрессии гена *BCR-ABL* выше 10% [14].

В исследовании S. Branford и соавт. [15] продемонстрирована возможность применения для прогнозирования эффективности терапии ИТК так называемой «двукратной скорости снижения экспрессии *BCR-ABL*». В группе больных, у которых не было достигнуто снижения уровня экспрессии *BCR-ABL* менее 10% через 3 мес терапии, дополнительно проводили оценку «двукратного снижения». Отмечено, что при «двукратном снижении» менее 76 дней 4-летняя ОВ была значительно выше, чем при значении более 76 дней: 95 и 58% соответственно ($p = 0,0002$). Кроме того, большой молекулярный ответ (БМО) на протяжении всего наблюдения получен у 54% больных в первой группе и только у 5% во второй группе ($p = 0,008$) [15].

Целью нашего исследования являлась оценка информативности методики установления индивидуального соотношения, определяющего динамику снижения уровня экспрессии *BCR-ABL/ABL* в течение первых 3 мес терапии больных ХМЛ ИТК, для прогнозирования ее эффективности.

Материал и методы

В исследование были включены 54 больных ХМЛ, соответствующих критериям включения и исключения. Критериями включения были: диагноз ХФ ХМЛ; наличие данных об уровне экспрессии *BCR-ABL* в момент диагностики; наличие данных об уровне экспрессии *BCR-ABL* через 3, 6 и 12 мес

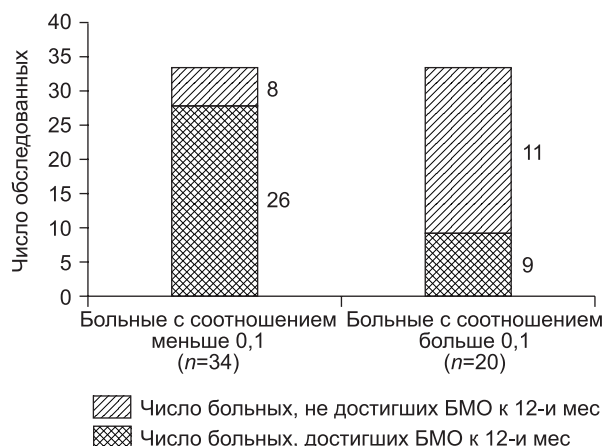


Рис. 2. Частота достижения БМО у больных ХМЛ с соотношением уровня *BCR-ABL* после 3 мес терапии к начальному уровню ($p = 0,02$).

терапии ИТК; наличие данных цитогенетического исследования костного мозга через 3, 6 и 12 мес терапии ИТК; наличие данных о режиме терапии, дозе ИТК и данных о приверженности к терапии. Критериями исключения являлись: продвинутое состояние ХМЛ (ФА и БК), наличие атипичных транскриптов гена *BCR-ABL*.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «РосНИИГТ» ФМБА России. Все больные ХМЛ дали информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-лабораторные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Мониторинг уровня экспрессии *BCR-ABL* проводили у всех пациентов методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) в момент диагностики и через 3, 6 и 12 мес терапии ИТК, оценку экспрессии *BCR-ABL* выполняли по отношению к экспрессии гена *ABL*. У 12 пациентов из этой группы уровень *BCR-ABL* оценивали также и через 1 мес терапии. Медиана наблюдения составила 27 (диапазон 12–59) мес.

Для всех больных было оценено соотношение уровней экспрессии *BCR-ABL* через 3 мес и в момент диагностики. Оценивали прогностическую значимость изменения индивидуального уровня экспрессии *BCR-ABL* для достижения оптимального ответа. Оптимальным ответом к 1 году терапии ИТК считали достижение БМО [9–12].

Для установления пороговых значений характеристик чувствительности и специфичности применяли ROC-анализ, определяющий прогностическую способность динамики индивидуального уровня экспрессии *BCR-ABL* для достижения БМО к 1 году терапии ИТК [16]. Пороговое течение соотношения уровней экспрессии *BCR-ABL* через 3 мес и в момент диагностики для прогноза достижения БМО к 1 году терапии ИТК, имеющее наилучший баланс чувствительности и специфичности, было 0,1 [17]. Чувствительность данного порогового уровня (0,1) составляла 83,33% – доверительный интервал (ДИ 62,6–95,3%); специфичность 66,67% (ДИ 34,9–90,1%) [18, 19]. Результаты ROC-анализа представлены на рис. 1 и в табл. 2.

Было проведено сравнение предсказательных способностей: методики индивидуального отношения, определяющего динамику снижения уровня экспрессии *BCR-ABL* в течение первых 3 мес терапии ИТК и достижения РМО через 3 мес лечения (*BCR-ABL* не более 10%). Статистический анализ значимости различий проводили с помощью точного критерия Фишера. Зависимость между уровнем *BCR-ABL* на 1 год терапии и динамикой индивидуального уровня *BCR-ABL* в течение первых 3 мес терапии оценивали с помощью многофакторного регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$ [16].

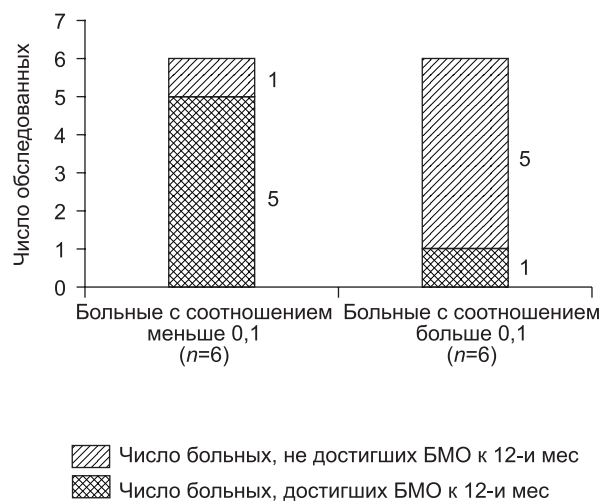


Рис. 3. Частота достижения БМО у больных ХМЛ с соотношением уровня *BCR-ABL* через 3 мес к уровню через 1 мес терапии ($p = 0,04$).

Результаты

У 26 (76,5%) из 34 больных с соотношением уровня *BCR-ABL* через 3 мес терапии и в момент диагностики меньше 0,1 был достигнут БМО к 12 мес терапии, в то время как только 9 (45%) из 20 больных с соотношением больше 0,1 достигли оптимального ответа на 1 год терапии ($p = 0,02$) (рис. 2).

Соотношение уровня экспрессии через 3 мес к уровню через 1 мес также показало, что 5 (83,3%) из 6 больных с соотношением меньше 0,1 достигли БМО на 1 год терапии, при этом только 1 (16,7%) больной с соотношением больше 0,1 достиг оптимального ответа ($p = 0,04$) (рис. 3).

При сравнении этих данных с группой больных, достигших РМО через 3 мес терапии (*BCR-ABL* менее 10% IS), получены следующие результаты: 33 (71,7%) из 46 больных с уровнем *BCR-ABL* не более 10% достигли БМО к 12 мес лечения, 2 (25%) из 8 с уровнем *BCR-ABL* более 10% достигли БМО к 12 мес терапии ($p = 0,02$) (рис. 4).

При использовании для прогнозирования достижения оптимального ответа соотношения уровня *BCR-ABL* через 3 мес терапии к начальному уровню терапии среди больных с РМО (*BCR-ABL* не более 10% на 3 мес терапии) дополнительно были выяв-

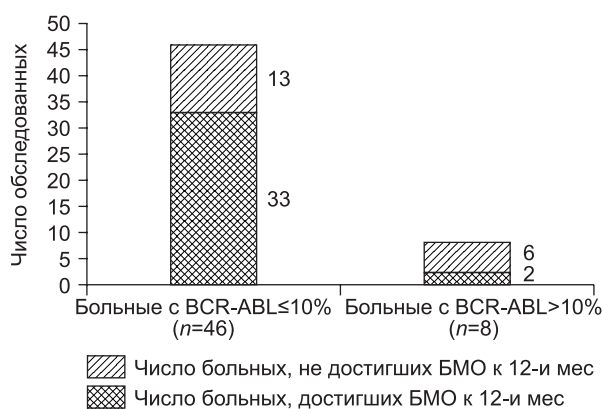


Рис. 4. Частота достижения БМО к 12 мес терапии у больных ХМЛ с ранним молекулярным ответом (*BCR-ABL* не более 10% через 3 мес терапии); $p = 0,02$.

Таблица 3

Частота достижения БМО в зависимости от индивидуального соотношения уровня экспрессии *BCR-ABL* в течение первых 3 мес терапии больных ХМЛ ИТК и больных, достигших РМО через 3 мес терапии (*BCR-ABL* менее 10% IS)

Группа больных	Число больных	Число больных, достигших БМО к 12 мес		<i>p</i>
		абс.	%	
<i>BCR-ABL</i> через 3 мес терапии:				
не более 10%	46	33	71,7	0,02
более 10%	8	2	25	
Соотношение уровней <i>BCR-ABL</i> на 3 мес:				
к начальному уровню:				
менее 0,1	34	26	76,5	0,02
более 0,1	20	9	45	
к 1 мес:				
менее 0,1	6	5	83,3	0,04
более 0,1	6	1	16,7	

лены у 5 больных с плохим прогнозом заболевания, которые не достигли БМО к 12 мес (табл. 3).

Данные, полученные при разделении больных по частоте достижения оптимального ответа на терапию различными ИТК, подробно представлены в табл. 4. Интересным фактом, полученным нами, является то, что в случае неэффективности ИТК1, своевременная смена терапии на ИТК2 у резистентных к терапии больных приводила к частоте достижения БМО на 1 год лечения, схожей с общей группой ИТК1.

В результате многофакторного регрессионного анализа оценена значимость взаимосвязи уровня *BCR-ABL* на 1 год терапии со следующими параметрами: уровень *BCR-ABL* на 3 мес лечения (не более 10%/более 10%; $p = 0,51$), индивидуального соотношения уровня экспрессии *BCR-ABL* на 3 мес к уровню на момент диагностики (менее 0,1/более 0,1; $p = 0,044$), вида терапии больных в 1-й линии (ИТК1/ИТК2; $p = 0,0002$), смена терапии при недостаточной эффективности ИТК1 на ИТК2 (да/нет; $p < 0,0001$).

Обсуждение

Поиск суррогатных маркеров для раннего определения больных ХМЛ с высоким риском прогрессирования заболевания остается до сих пор актуальным вопросом. Существующие шкалы определения групп риска учитывают только фазу заболевания на момент диагностики и не оценивают индивидуальную скорость элиминации опухолевого клона и возможную переносимость проводимой терапии [6–8]. Некоторая часть больных низкой группы риска по всем прогностическим шкалам может не достигнуть оптимального ответа на определенных этапах терапии по разным причинам: неудовлетворительная переносимость лечения (гематологическая и негематологическая токсичность), первичная резистентность, низкая приверженность к терапии. Токсичность, которая развивается в ходе терапии, очень часто приводит к временной отмене ИТК, что в свою очередь снижает эффективность лечения [20–27].

Таблица 4

Частота достижения оптимального ответа (БМО) у больных ХМЛ через 1 год терапии (оптимальный ответ) в зависимости от вида терапии 1-й линии

Группа больных	ИТК1 (<i>n</i> = 41)				ИТК1 со сменой на ИТК2 (<i>n</i> = 14)				ИТК2 (<i>n</i> = 13)			
	БМО 12 мес		БМО 12 мес		БМО 12 мес		БМО 12 мес		БМО 12 мес		БМО 12 мес	
	<i>n</i>	абс.	%	<i>n</i>	абс.	%	<i>n</i>	абс.	%	<i>n</i>	абс.	%
<i>BCR-ABL</i> на 3 мес терапии:												
не более 10%	33	23	69,7	6	4	66,7	13	10	76,9			
более 10%	8	2	25	8	2	25	0	0	0			
Соотношение уровней <i>BCR-ABL</i> на 3 мес к начальному уровню:												
менее 0,1	23	17	73,9	1	1	100	11	9	81,8			
более 0,1	18	8	44,4	13	5	38,5	2	1	50			

Именно поэтому последние исследования ведущих клинических центров в первую очередь направлены на персонализацию терапии, основанную на индивидуальных характеристиках больного [14, 15].

Известно, что после начала терапии ИТК у больных ХМЛ происходит быстрое снижение размеров опухолевой массы, что делает возможным оценку отношения уровня экспрессии *BCR-ABL* через 3 мес терапии к уровню через 1 мес терапии и помогает избавиться от «нелинейности».

Учитывая все эти факторы, которые в конечном счете влияют на эффективность лечения, гипотеза о потенциальном прогностическом значении скорости снижения уровня *BCR-ABL* во время лечения представляется заслуживающей внимания.

Полученные в ходе нашего исследования данные согласуются с исследованиями B. Hanfstein и соавт., а также S. Branford и соавт. [14, 15]. Вместе с тем ограничениями применения в клинической практике данных методик являются:

- использование в качестве гена-нормализатора гена *GUS*, в то время как стандартом контрольного гена в подавляющем большинстве лабораторий является ген *ABL* [14];

- сложность расчета «двукратной скорости снижения экспрессии *BCR-ABL*» в методике S. Branford и соавт. [15].

Таким образом, разработанная нами методика отличается от двух предыдущих простотой в использовании и большей прикладной ценностью. По последним данным литературы [28], японская группа исследователей получила схожие результаты для прогнозирования эффективности при терапии ИТК2.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что индивидуальная скорость снижения уровня *BCR-ABL* в течение первых 3 мес терапии по отношению к начальному уровню может быть использована как прогностический маркер вероятности достижения БМО через 12 мес терапии. При многофакторном анализе соотношение индивидуального уровня *BCR-ABL* через 3 мес терапии к начальному уровню, а также вид терапии 1-й линии (ИТК1/ИТК2) и фактор смены терапии при неэффективности ИТК1, оказывает статистически значимое влияние на уровень *BCR-ABL* к 12 мес терапии. Тогда как достижение

РМО (*BCR-ABL* не более 10% через 3 мес терапии) не показывает данной взаимосвязи.

Эти результаты помогают правильно сориентироваться в тактике ведения больных, вовремя произвести смену терапии и определить большее число больных в группу оптимального ответа, что особенно важно для предупреждения прогрессии и получения более глубоких молекулярных ответов в будущем.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в течение 1-го месяца терапии ИТК у больных ХМЛ происходит частичная элиминация опухолевого клона, тем самым достигается уменьшение риска примеси опухолевого клона гена *BCR-ABL* к гену-нормализатору *ABL*. Полученные данные позволяют применять *ABL*, как контрольный ген при проведении сравнительного анализа.

Соотношение уровня *BCR-ABL* через 3 мес терапии к уровню через 1 мес может также применяться как суррогатный прогностический маркер, но требует дальнейшего изучения в последующих исследованиях.

Таким образом, учитывая хороший прогноз длительной выживаемости у большинства больных ХМЛ, важно уже на первых этапах терапии выделить группу больных неблагоприятного прогноза. Подбор максимально эффективной и переносимой терапии у этих пациентов и своевременная смена терапии ИТК с учетом оценки клиренса опухоли позволит улучшить результаты лечения и снизить риск прогрессии заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Челышева Е.Ю., Шухов О.А., Лазарева О.В., Туркина А.Г. Мутации киназного домена гена *BCR-ABL* при хроническом миелолейкозе. *Клиническая онкогематология*. 2012; 1(5): 13–21.
- Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б., Афанасьев Б.В., Виноградова Е.Ю., Виноградова О.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. *Вестник гематологии*. 2013; 9(3): 4–47.
- Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013; 7: 4–9.
- Фоминых М.С., Шуваев В.А., Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Мартынкевич И.С., Цаур Г.А. и др. Прогностическое значение снижения индивидуального уровня *BCR-ABL* в течение первых трех месяцев терапии для достижения большого молекулярного ответа у больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе. *Медицинская генетика*. 2015; 14 (4, вып.154): 31–2.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J.M., Hochhaus A., Hughes T.P., 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. 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology. ASH Annual Meeting (Abstracts). *Blood*. 2009; 114(22): 462. Abstr. 1126. <https://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper23968.html>
- Hanfstein B., Muller M.C., Hehlmann R., Erben P., Laussek 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(9): 2096–102.
- Chelysheva E.Yu., Shukhov O.A., Lazareva O.V., Turkina A.G. *BCR-ABL* kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice (Klinicheskaya onkogematologiya)*. 2012; 5(1): 13–21. (in Russian)
- Quintás-Cardama A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control*. 2009; 16(2): 122–31.
- Saussele S., Laussek M., Gratwohl A., Beelen D.W., Bunjes D., Schwerdtfeger R., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010; 115(10): 1880–5.
- Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., Tura S., Gomez G.A., Robertson J.E., et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4): 789–99.
- Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R., Allan N.C., Baccarani M., Kluin-Nelemans J.C., et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90(11): 850.
- Hasford J., Baccarani M., Hoffmann R., Guilhot J., Saussele S., Rosti G., et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011; 118(3): 686–92.
- Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J.F., et al.; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(35): 6041–51. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779.
- Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., Hochhaus A., Soverini S., Apperley J.F., 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.
- Abdulkadyrov K.M., Abdullaev A.O., Avdeeva L.B., Afanasyev B.V., Vinogradova E.Y., Vinogradova O.Y., et al. Federal clinical guidelines for chronic myelogenous leukemia diagnosis and treatment. *Journal of Hematology.Russian Journal (Vestnik gematologii)*. 2013; 9(3): 4–47. (in Russian)
- Turkina A.G., Chelysheva E.Y. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 7: 4–9. (in Russian).
- Marin D., Milojkovic D., Olavarria E., Khorashad J.S., de Lavallade H., Reid A.G., et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood*. 2008; 112(12): 4437–44. doi: 10.1182/blood-2008-06-162388.
- Hanfstein B., Shlyakhto V., Laussek M., Hehlmann R., Saussele S., Dietz S., et al.; SAKK and the German CML Study Group. 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(10): 1988–92. doi: 10.1038/leu.2014.153.
- Branford S., Yeung D.T., Parker W.T., Roberts N.D., Purins L., Bralley J.A., et al. Prognosis for patients with CML and >10% *BCR-ABL1* after 3 months of imatinib depends on the rate of *BCR-ABL1* decline. *Blood*. 2014; 124(4): 511–8. doi: 10.1182/blood-2014-03-566323.
- Pepe M.S. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford University Press; 2003.
- Shuvaev V., Fominykh M., Martynkevich I., Tsaur G., Bederak N., Chelysheva E., et al. Prognostic value of the rate of *BCR-ABL* decline for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase on tyrosine kinase inhibitors treatment. (56th ASH Annual Meeting Abstracts). 2014; 124(21): Abstr. 3148.
- Fominykh M.S., Shuvaev V.A., Abdulkadyrov K.M., Turkina A.G., Martynkevich I.S., Tsaur G.A., et al. Prognostic value of the rate of

- individual BCR-ABL decline in the first three months of treatment to achieve MMR in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Journal Medical Genetics (Meditsinskaya genetika)*. 2015; 14 (4, Issue 154): 31–2. (in Russian)
19. Fominykh M., Shuvaev V., Martynkevich I., Tsaur G., Bederak N., Chelysheva E., et al. The rate of BCR-ABL decline as an optimized predictor of outcome for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase on treatment with tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2015; 100 (Suppl. 1): 444.
 20. Khoury J., Guilhot F., Hughes T., Kim D., Cortes J. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias practical considerations. *Cancer*. 2009; 115(7): 1381–4.
 21. Quintás-Cardama A., Pires De Souza Santos F., Kantarjian H., O'Brien S., Faderl S., Awai A., et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure cancer. *Cancer*. 2009; 115(17): 3935–43.
 22. Jabbour E., Deininger M., Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011; 25(2): 201–10.
 23. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S., Borthakur G., Bruzzi J., Munden R., et al. Effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(25): 136–40.
 24. Jabbour E., Cortes J., Kantarjian H. Long-term outcomes in the second-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2011; 117(5): 897–906.
 25. Nicolini F.E., Turkina A., Shen Z.-X., Gallagher N., Jootar S., Powell B.L., et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT). *Cancer*. 2012; 118(1): 118–26.
 26. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E., Baccarani M., Agarwal M.B., Undurraga M.S., et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012; 119(5): 1123–9.
 27. Shah N.P., Kantarjian H.M., Kim D.W., Rea D., Dorlhiac-Llacer P.E., Milone J.H., et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(19): 3204–12. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9260.
 28. Murai K., Yamaguchi K., Ito S., Akagi T., Ogawa K., Mitsue I., et al. Velocity of Early BCR-ABL Transcript Elimination as an Optimized Predictor of Deep Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia patients in Chronic Phase on Treatment with Dasatinib. (57th ASH Annual Meeting. Abstracts), *Blood*. 2015; Abstract 4052. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper84000.html>

Поступила 18.11.15

Принята к печати 11.02.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-006.448-085.844-036.8

Нарейко М.В., Менделеева Л.П., Сурин В.Л., Демидова Е.Ю., Покровская О.С.,
Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Гальцева И.В., Урнова Е.С., Дроков М.Ю., Фирсова М.В.,
Соловьев М.В., Макунина Э.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА С-МЫС В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Настоящая работа посвящена определению зависимости характера противоопухолевого ответа на индукционную терапию больных множественной миеломой (ММ) и/или моноклональной гаммапатией неутонченного генеза (МГНГ) от уровня экспрессии гена *c-MYC* на момент диагностики заболевания. Экспрессию *c-MYC* определяли в клетках костного мозга методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (qRT-PCR). Среднее значение уровня экспрессии гена *c-MYC* в CD138⁺-клетках у больных ММ/МГНГ выше, чем у доноров ($p = 0,011$). Выявлена взаимосвязь между глубиной противоопухолевого ответа и уровнем экспрессии *c-MYC* в CD138⁺-клетках.

К л ю ч е в ы е с л о в а: множественная миелома; ген *c-MYC*; CD138⁺-клетки.

Для цитирования: Нарейко М.В., Менделеева Л.П., Сурин В.Л., Демидова Е.Ю., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Гальцева И.В., Урнова Е.С., Дроков М.Ю., Фирсова М.В., Соловьев М.В., Макунина Э.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Эффективность индукционной терапии у первичных больных множественной миеломой в зависимости от уровня экспрессии гена *c-MYC* в дебюте заболевания. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1): 10–16. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-10-16

Nareiko M.V., Mendeleeva L.P., Surin V.L., Demidova E.Yu., Pokrovskaya O.S., Kuzmina L.A., Gribanova E.O., Galtseva I.V.,
Urnova E.S., Drovkov M.Yu., Firsova M.V., Solovyov M.V., Makunina E.A., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G.

EFFICACY OF INDUCTION THERAPY IN PATIENTS WITH DE NOVO DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA DEPENDS ON C-MYC GENE EXPRESSION AT THE DEBUT OF DISEASE

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

The relationship between the type of antitumor response to induction therapy in patients with multiple myeloma (MM) and/or monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and the level of *c-MYC* gene expression at the moment of disease diagnosis is studied. The expression of *c-MYC* in bone marrow cells was evaluated by multiplex RT-PCR. The mean levels of *c-MYC* gene expression in CD138⁺ cells of patients with MM/MGUS are higher than in donors ($p = 0.011$). Relationship between the depth of antitumor response and level of *C-myc* expression in CD138⁺ cells is detected.

Key words: multiple myeloma; *c-MYC* gene; CD138⁺ cells.

For citation: Nareiko M.V., Mendeleeva L.P., Surin V.L., Demidova E.Yu., Pokrovskaya O.S., Kuzmina L.A., Gribanova E.O., Galtseva I.V., Urnova E.S., Drovkov M.Yu., Firsova M.V., Solovyov M.V., Makunina E.A., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Efficiency of induction therapy in primary patients with multiple myeloma depends on *c-MYC* gene expression at the debut of disease. *Hematology and Transfusion. Russian journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2016; 61(1): 10–16. (in Russian). DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-10-16

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was supported by Russian Foundation for Basic Research (grant No. 15-04-02568).

Received 13 October 2015

Accepted 11 December 2015