

## МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## MYELOID TUMORS

### Предикторы эффективности третьей линии терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хронической фазой хронического миелоидного лейкоза: результаты многоцентрового исследования

### Efficacy Predictors of the Third-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients with Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia: Results of a Multi-Center Study

Е.Г. Ломаиа<sup>1</sup>, В.А. Шуваев<sup>2,3</sup>, Т.В. Читанова<sup>1</sup>,  
Ю.Д. Матвиенко<sup>1</sup>, И.С. Мартынкевич<sup>2</sup>,  
С.В. Волошин<sup>2</sup>, Е.В. Ефремова<sup>2</sup>, Е.С. Милеева<sup>2</sup>,  
М.С. Фоминых<sup>4</sup>, А.Е. Керсилова<sup>3</sup>, Е.В. Карягина<sup>5</sup>,  
Н.В. Ильина<sup>5</sup>, Н.В. Дорофеева<sup>6</sup>, Н.В. Медведева<sup>6</sup>,  
А.В. Климович<sup>6</sup>, Т.В. Шнейдер<sup>7</sup>, С.А. Степанова<sup>7</sup>,  
Н.Ф. Полежайковская<sup>7</sup>, Н.Т. Сиordia<sup>1</sup>, Е.И. Сбитякова<sup>1</sup>,  
Н.С. Лазорко<sup>1</sup>, Е.Н. Точеная<sup>1</sup>, Д.В. Моторин<sup>1</sup>,  
Н.А. Шналиева<sup>1</sup>, Ю.А. Алексева<sup>1</sup>, Д.Б. Заммеева<sup>1</sup>,  
А.Ю. Зарицкий<sup>1</sup>

EG Lomaia<sup>1</sup>, VA Shuvaev<sup>2,3</sup>, TV Chitanava<sup>1</sup>,  
YuD Matvienko<sup>1</sup>, IS Martynkevich<sup>2</sup>, SV Voloshin<sup>2</sup>,  
EV Efremova<sup>2</sup>, ES Mileeva<sup>2</sup>, MS Fominykh<sup>4</sup>,  
AE Kersilova<sup>3</sup>, EV Karyagina<sup>5</sup>, NV Il'ina<sup>5</sup>, NV Dorofeeva<sup>6</sup>,  
NV Medvedeva<sup>6</sup>, AV Klimovich<sup>6</sup>, TV Shneider<sup>7</sup>,  
SA Stepanova<sup>7</sup>, NF Polezhaikovskaya<sup>7</sup>, NT Siordiia<sup>1</sup>,  
EI Sbityakova<sup>1</sup>, NS Lazorko<sup>1</sup>, EN Tochenaya<sup>1</sup>, DV Motorin<sup>1</sup>,  
NA Shnalieva<sup>1</sup>, YuA Alekseeva<sup>1</sup>, DB Zammoeva<sup>1</sup>,  
AYu Zaritskey<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Акkuratova, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

<sup>1</sup> VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

<sup>2</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва, Российская Федерация, ул. Лобненская, д. 10, Москва, Российская Федерация, 127644

<sup>3</sup> VV Veresaev Municipal Clinical Hospital, 10 Lobnenskaya ul., Moscow, Russian Federation, 127644

<sup>4</sup> ООО «АВА-ПЕТЕР», многопрофильная клиника «Скандинавия», Литейный пр-т, д. 55А, Санкт-Петербург, 191014

<sup>4</sup> AVA-PETER, Multispecialty Clinic "Skandinaviya", 55A Liteynyi pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 191014

<sup>5</sup> ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

<sup>5</sup> Municipal Hospital No. 15, 4 Avangardnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

<sup>6</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

<sup>6</sup> Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

<sup>7</sup> ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

<sup>7</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 korp. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

#### РЕФЕРАТ

**Актуальность.** Внедрение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в реальную клиническую практику значительно улучшило прогноз у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). Однако при длительном наблюдении почти  $\frac{1}{2}$  и  $\frac{2}{3}$  пациентов в хронической фазе (ХФ) болезни прекращают терапию ИТК в 1-й или 2-й линии соответственно. Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, в 3-й линии терапии показана трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Однако часть пациентов в 3-й линии терапии достигают и сохраняют оптимальный ответ при длительном приеме ИТК. До настоящего

#### ABSTRACT

**Background.** The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) into real-world clinical practice considerably improved the prognosis for patients with chronic myeloid leukemia (CML). However, during long-term follow-up, almost  $\frac{1}{2}$  and  $\frac{2}{3}$  of patients in the chronic phase (CP) discontinue TKI therapy of the first or second line, respectively. According to the Russian and International clinical guidelines, the third-line therapy should include allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). And yet, some patients on the third-line therapy achieve and sustain optimal response on long-term TKI administration. Up to now, no clear-cut prognostic factors of TKI efficacy in the third-line therapy

времени четкие факторы прогнозирования эффективности ИТК в 3-й линии терапии не определены. Это затрудняет решение вопроса о выборе метода лечения у пациентов после неудачи 2 линий терапии ИТК.

**Цель.** Оценить эффективность 3-й линии терапии ИТК в реальной клинической практике и определить факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения у пациентов с ХФ ХМЛ.

**Материалы и методы.** В настоящее ретроспективное исследование включено 73 пациента с ХФ ХМЛ,  $\geq 18$  лет, получавших ИТК в 3-й линии терапии в 5 профильных учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Лиц мужского пола было 26 (35 %). Медиана возраста пациентов составила 51 год (диапазон 25–88 лет).

**Результаты.** При медиане (диапазон) длительности терапии ИТК в 3-й линии 14 (1–120) мес. частота достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО) во всей группе составила 30 % ( $n = 22$ ). Медиана времени до достижения ПЦО составила 9 (4–25) мес. При медиане времени наблюдения от начала терапии ИТК в 3-й линии до последнего визита 25 (3–136) мес. прогрессирование в фазу акселерации или бластного криза наблюдалось всего у 13 (17 %) из 73 пациентов. Летальный исход констатирован у 26 % ( $n = 19$ ) больных, в т. ч. 5 пациентов умерли по причинам, не связанным с ХМЛ. При последнем визите терапия ИТК в 3-й линии продолжалась у 13/73 (18 %) больных. Непосредственные и отдаленные результаты терапии, включая достижение ПЦО, оценку общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, оказались статистически значимо лучше у пациентов, имеющих какой-либо цитогенетический ответ (ЦО), чем при его отсутствии или отсутствии полного гематологического ответа.

**Заключение.** Применение ИТК в 3-й линии терапии при ХФ ХМЛ оправдано у пациентов с достижением хотя бы какого-либо ЦО, особенно при отсутствии оптимального донора гемопоэтических стволовых клеток или при высоком риске тяжелых осложнений аллоТГСК.

**Ключевые слова:** хронический миелоидный лейкоз, хроническая фаза, полный цитогенетический ответ, ингибиторы тирозинкиназ, третья линия терапии, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, минимальная остаточная болезнь.

**Получено:** 7 апреля 2022 г.

**Принято в печать:** 20 июня 2022 г.

*Для переписки:* Тамара Вангельевна Читанава, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; e-mail: chitanava.tamara@yandex.ru

*Для цитирования:* Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А., Читанава Т.В. и др. Предикторы эффективности третьей линии терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хронической фазой хронического миелоидного лейкоза: результаты многоцентрового исследования. Клиническая онкогематология. 2022;15(3):271–81.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-271-281

have been identified. This creates a challenge for treatment decision making after the failures of two lines of TKI therapy.

**Aim.** To assess the efficacy of the third-line TKI therapy in real-world clinical practice and to identify the factors affecting the long-term therapy outcomes in CML-CP.

**Materials & Methods.** The retrospective study enrolled 73 CML-CP patients aged  $\geq 18$  years, treated with TKIs in the third-line at 5 specialized institutions in Saint Petersburg and Leningrad Region. Among the patients there were 26 men (35 %). The median age of the patients was 51 years (range 25–88 years).

**Results.** With the median (range) third-line TKI therapy duration of 14 (1–120) months, the rate of complete cytogenetic response (CCR) was 30 % ( $n = 22$ ) in the total cohort. The median time before achieving CCR was 9 (4–25) months. With the median follow-up time from the beginning of third-line TKI therapy till the last visit of 25 (3–136) months, progression to accelerated phase or blast crisis was observed only in 13 (17 %) out of 73 patients. Death was reported in 26 % ( $n = 19$ ) of cases, among them 5 patients whose death was not CML-associated. At the last visit, 13/73 (18 %) patients were still on third-line TKI therapy. Direct and long-term therapy outcomes, including achievement of CCR and assessment of overall and progression-free survivals, were significantly better in patients with any cytogenetic response (CR) than in those without it or without complete hematologic response.

**Conclusion.** The implementation of TKIs in the third-line CML-CP therapy seems to be suitable for patients with at least some CR, especially if an optimal donor of hematopoietic stem cells is unavailable or if the risk of severe allo-HSCT complications is too high.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, chronic phase, complete cytogenetic response, tyrosine kinase inhibitors, third-line therapy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, minimal residual disease.

**Received:** April 7, 2022

**Accepted:** June 20, 2022

*For correspondence:* Tamara Vangelevna Chitanava, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341; e-mail: chitanava.tamara@yandex.ru

*For citation:* Lomaia EG, Shuvaev VA, Chitanava TV, et al. Efficacy Predictors of the Third-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients with Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia: Results of a Multi-Center Study. Clinical oncohematology. 2022;15(3):271–81. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-271-281

## ВВЕДЕНИЕ

Появление ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) кардинально

изменило прогноз у пациентов с данным заболеванием. Продолжительность их жизни приблизилась к среднепопуляционной. Однако у небольшой части пациентов ХМЛ по-прежнему прогрессирует в бластный криз (БК) с высокой вероятностью летального исхода. Известно,

что наличие большой опухолевой массы существенно повышает риск развития БК. Объем остаточной опухолевой массы (минимальная остаточная болезнь) прямо связан с глубиной достижения цитогенетического ответа (ЦО), подтвержденного методом стандартного кариотипирования, и молекулярного ответа, установленного с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Достижение в течение 1-го года терапии ИТК полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) служит ранним благоприятным признаком лучших показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Уровни ответов ПЦО и БМО при их достижении в определенный срок расцениваются во всех рекомендациях и алгоритмах диагностики и лечения ХМЛ как критерии оптимального ответа на терапию ИТК [1–4].

Иматиниб мезилат стал первым ингибитором BCR-ABL-тирозинкиназы, использование которого у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (ХФ) привело к значительному улучшению ОВ и ВБП. Вероятность достижения ПЦО при терапии иматинибом составила 83 %, вероятность достижения БМО — 70 %. Несмотря на это, к 10 годам лечения около 45 % пациентов вынуждены прекратить прием иматиниба из-за резистентности (первичной, вторичной) или непереносимости препарата [5].

При неудаче лечения иматинибом возможно достижение ответа на лечение в рамках 2-й линии терапии с применением ИТК второго поколения (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб). Вместе с тем вероятность достижения целевых уровней ответа при терапии второй линии меньше, чем первой. По данным многоцентрового исследования R.M. Stone и соавт., вероятность достижения ПЦО при применении дазатиниба составила 41 %. К 5 годам наблюдения ОВ и ВБП были 78 и 57 % соответственно [6]. Хотя показатели выживаемости к 6 годам наблюдения при терапии дазатинибом в дозе 100 мг в сутки были высокими и в другом исследовании (5-летняя ОВ 71 %, ВБП 76 %), 69 % пациентов прекратили терапию препаратом по разным причинам [7].

Что касается эффективности нилотиниба в качестве 2-й линии терапии ХФ ХМЛ, при наблюдении не менее 24 мес. у 59 и 44 % пациентов был достигнут большой цитогенетический ответ (БЦО) и ПЦО соответственно. ВБП и ОВ к 2 годам наблюдения составили 64 и 87 % соответственно. Наиболее частой причиной отмены нилотиниба была резистентность к проводимой терапии [8]. Использование бозутиниба в рамках 2-й линии у 288 больных, резистентных к иматинибу, позволило достичь ПЦО в 41 % случаев и БМО — в 26 % [9]. К 2 и 5 годам наблюдения прием бозутиниба прекратили 46 и 60 % пациентов соответственно [10]. Результаты терапии бозутинибом были также высокими в исследованиях В.А. Шуваева и соавт. в реальной клинической практике: во 2-й линии терапии ПЦО достигнут у 60 % пациентов. Бозутиниб использовали во 2-й и последующих линиях терапии. В общей группе исследования при медиане наблюдения 6 мес. препарат был отменен у 57 % пациентов [11].

Во всех наблюдениях основной причиной отмены ИТК во 2-й линии терапии послужила резистентность. Частота отмены ИТК во 2-й линии терапии вслед-

ствие побочных эффектов была невысокой. В наших собственных наблюдениях отмена нилотиниба и дазатиниба во 2-й линии терапии была связана с резистентностью в 70 % случаев, с токсичностью — всего в 10 % [12]. В настоящее время пациенты с резистентностью к двум ИТК должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [1–4]. Однако возможности ее проведения ограничены рисками, связанными с возрастом, сопутствующей патологией и/или отсутствием совместимых доноров. В связи с этим во всех странах мира только у небольшой части ( $\leq 1$  %) пациентов с ХФ ХМЛ выполняется аллоТГСК при недостаточной эффективности 2-й линии терапии. Подавляющее большинство пациентов продолжают получать лечение другими ИТК. По данным различных регистров, за последние 5 лет в США на долю больных с ХФ ХМЛ пришлось 23,2 % всех аллоТГСК, выполненных за этот период, что значительно меньше по сравнению с данными за 1998 (62 %) и 2003 г. (44 %) [13].

Известно, что эффективность ИТК в 3-й линии терапии не очень высокая, но вместе с тем имеется реальная вероятность получения оптимальных результатов у значительной части пациентов [14, 15]. Важно выделить группу пациентов, у которых терапия ИТК в 3-й линии имеет низкую вероятность достижения ответа и высокий риск прогрессирования в продвинутые фазы заболевания. Для этой категории пациентов крайне важно своевременное направление на альтернативные виды лечения, в первую очередь аллоТГСК, до развития БК. С другой стороны, пациенты с благоприятным прогнозом на фоне эффективности 3-й линии ИТК могут избежать рисков, связанных с аллоТГСК, и достичь оптимального ответа при использовании таргетной терапии.

**Цель настоящего многоцентрового ретроспективного исследования** — оценить эффективность 3-й линии терапии ИТК в реальной клинической практике и определить факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения у пациентов с ХФ ХМЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем многоцентровом исследовании приняли участие ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России», СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15», СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница». Ретроспективному анализу подвергнуты данные амбулаторных карт, историй болезни 104 больных ХФ ХМЛ, получавших терапию 3-й линии ИТК. Исследование было одобрено на заседании этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Критерии включения пациентов в настоящее исследование были следующими:

- возраст  $\geq 18$  лет;
- ХМЛ в первой ХФ (критерии ELN 2013 г.) [2];
- лечение доступными ИТК в 3-й линии терапии вне клинических исследований при любой причине отмены предшествующих ИТК;
- отсутствие ПЦО или уровень *BCR::ABL*  $< 1$  % по международной шкале (IS).

**Таблица 1.** Результаты предшествующей терапии первой и второй линий ИТК ( $n = 73$ )

Характеристика пациентов		ИТК в 1-й линии	ИТК во 2-й линии	Всего ИТК в 1-й и 2-й линиях
Медиана (диапазон) длительности терапии, мес.		25 (2–146)	14 (1–60)	44 (8–152)
Наилучший ответ, $n$ (%)	Отсутствие ПГО	13 (18)	9 (13)	1 (1)
	ПГО, но без ЦО	20 (27)	27 (36)	22 (30)
	Мин/мЦО	14 (19)	13 (18)	10 (13)
	ЧЦО	8 (11)	7 (10)	12 (17)
	ПЦО	12 (16)	12 (16)	17 (24)
	БМО	6 (8)	5 (7)	11 (15)
	МО $\geq 4$	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Медиана (диапазон) времени до наилучшего ответа, мес.	25 (1–145)	14 (1–60)	30 (1–145)
Мутации, $n$ (%)		11/30 (36)	24/48 (50)	33/73 (45)
Вид мутаций, $n$		G250E — 2 Q252H — 1 E255K — 1 E255V — 3 M351T — 1 D363Y — 1 H396P — 1 Q252H+E255K — 1	L248V — 2 G250E — 4 Y253F — 1 Y253H — 5 F311C — 2 T315I — 4 F317L — 2 E355A — 1 F359C — 1 T315I+Y253H — 1 F317L+F359V — 1	

БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; мин/мЦО — минимальный или малый цитогенетический ответ; МО  $\geq 4$  — глубокий молекулярный ответ; ПГО — полный гематологический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ЦО — цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

Критериями исключения служили:

- фаза акселерации (ФА)/БК в анамнезе;
- предшествующая аллоТГСК.

Данным критериям соответствовало 73 пациента, в т. ч. 26 (35 %) мужчин. К началу терапии 3-й линии ИТК медиана возраста пациентов составила 51 год (диапазон 25–88 лет). Большинство пациентов (54/73, 74 %) были не старше 60 лет. Терапией 1-й линии для большинства из них ( $n = 70$ ; 96 %) был иматиниб мезилат. В качестве терапии 2-й линии ИТК применялись нилотиниб, дазатиниб, иматиниб и бозутиниб у 50 (68 %), 18 (25 %), 1 (1 %) и 4 (6 %) пациентов соответственно. Медиана (диапазон) времени от постановки диагноза ХМЛ, от начала 1-й и 2-й линий таргетной терапии до начала терапии 3-й линии ИТК составила 63 (10–314), 47 (9–153) и 17 (3–83) мес. соответственно. Результаты предшествующей терапии 1-й и 2-й линий ИТК у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Причинами отмены терапии 1-й линии ИТК были резистентность ( $n = 65$ ; 89 %) и токсичность ( $n = 8$ ; 11 %). Медиана (диапазон) длительности терапии ИТК в 1-й линии у пациентов с резистентностью составила 25 (2–146) мес., у пациентов с непереносимостью ИТК — 18 (3–82) мес. Причинами отмены ИТК во 2-й линии терапии стали резистентность ( $n = 56$ ; 77 %) и токсичность ( $n = 17$ ; 23 %). Медиана (диапазон) продолжительности терапии 2-й линии составила 15 (2–60) и 15 (3–52) мес. у пациентов с резистентностью и непереносимостью препарата соответственно.

Мутационный анализ проводился у 30/73 (41 %) и 48/73 (66 %) пациентов при неэффективности 1-й и 2-й линий терапий ИТК соответственно. Обращает на себя внимание, что последовательное исследование мутаций *BCR::ABL* при неэффективности 1-й и 2-й линий терапии у этих пациентов, т. е. при полном соблюдении

**Таблица 2.** Характеристика пациентов перед началом терапии третьей линии ИТК ( $n = 73$ )

Наилучший ответ	Число пациентов, $n$ (%)
Отсутствие ПГО	27 (37)
ПГО, но без ЦО	24 (33)
Мин/мЦО	12 (16)
ЧЦО	10 (14)

ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; мин/мЦО — минимальный или малый цитогенетический ответ; ПГО — полный гематологический ответ; ЦО — цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

рекомендаций по изучению мутационного статуса, было проведено только у 5/73 (7 %). Мутации *BCR::ABL* были идентифицированы у 33/73 (45 %) пациентов, в т. ч. у 4 больных выявлено по 2 мутации.

Дополнительные хромосомные aberrации обнаружены у 17/73 (23 %) пациентов после неудачи терапии ИТК 1-й и/или 2-й линии.

Характеристика пациентов непосредственно перед началом терапии ИТК в 3-й линии представлена в табл. 2. Фаза ХМЛ и ответы на терапию определялись в соответствии с национальными рекомендациями и рекомендациями Европейской сети по изучению лейкозов (ELN) [1–4]. При отсутствии результатов цитогенетического исследования уровень транскрипта гена *BCR::ABL*  $< 1\%$  расценивался как признак достижения ПЦО [16].

#### Статистический анализ

В качестве первичных показателей эффективности оценивали вероятность достижения ЦО, в т. ч. БЦО, включавшего частичный цитогенетический ответ (ЧЦО) и ПЦО [3], а также молекулярного ответа.

Для оценки типа распределения количественных переменных использовали *W*-критерий Шапиро—



Уилка. Во всех случаях распределение переменных отличалось от нормального. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и диапазона, категориальные переменные — в виде абсолютных значений и доли (процента). Различия между качественными переменными оценивали с использованием критерия  $\chi^2$ , а различия между количественными непрерывными переменными — с использованием *U*-критерия Манна—Уитни.

Для построения кривой, отражающей ОВ, сроки жизни рассчитывались от даты начала терапии ИТК 3-й линии до смерти по любой причине или до даты последнего визита больного. Для построения кривой ВБП сроки жизни больных рассчитывались от даты начала терапии ИТК 3-й линии до прогрессирования заболевания в ФА/БК, или до последнего визита пациента, или до даты смерти по любой причине (в зависимости от того, какое событие произошло раньше) [17, 18]. Для построения кривых выживаемости применялся метод Каплана—Мейера. Для оценки значимости различий в выживаемости между группами пациентов использовался логранговый критерий. Влияние возможных факторов риска на вероятность достижения ПЦО оценивали путем одно- и многофакторного логистических регрессионных анализов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ко времени сбора данных медиана длительности терапии ИТК 3-й линии составила 14 мес. (диапазон 1–120 мес.). В качестве ИТК 3-й линии назначали дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб или понатиниб у 43 (59%), 18 (25%), 9 (12%) и 3 (4%) пациентов соответственно.

При ИТК в 3-й линии БЦО и ПЦО достигнуты всего у 31/73 (42%) пациентов. Медиана времени от начала терапии 3-й линии до достижения БЦО и ПЦО составила 9 мес. (диапазон 3–25 мес.).

ПЦО достигнут у 8/33 (24%) пациентов с мутациями, выявленными когда-либо до начала 3-й линии, и у 14/40 (35%) — без мутаций ( $p > 0,05$ ). В группе с мутациями, выявленными при ИТК 2-й линии, ПЦО был достигнут у 7/24 (29%) пациентов; в группе без мутаций при 2-й линии ИТК — у 5/24 (21%) ( $p > 0,05$ ).

С целью оценить влияние на вероятность достижения ПЦО при 3-й линии терапии ИТК в регрессионный анализ были включены следующие факторы: мужской пол, возраст на начало терапии 3-й линии ИТК (с разделением на возрастные группы с интервалом 10 лет), возраст на начало терапии 3-й линии ИТК старше 60 лет, время от постановки диагноза до даты начала терапии 3-й линии ИТК (с разделением на группы с интервалом 1 год), время от начала

**Таблица 3.** Однофакторный анализ риска отсутствия полного цитогенетического ответа при терапии третьей линии ИТК

Прогностический фактор	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Мужской пол	1,27	0,45–3,84	0,6546
Возраст на начало терапии 3-й линии ИТК (группы с интервалом 10 лет)	1,54	0,98–2,53	0,0599
Возраст на начало терапии 3-й линии ИТК > 60 лет	3,45	1,00–16,12	0,0495*
Время от постановки диагноза до даты начала терапии 3-й линии ИТК (группы с интервалом 1 год)	0,98	0,87–1,10	0,6602
Время от терапии 1-й линии до начала терапии 3-й линии ИТК (группы с интервалом 1 год)	1,02	0,86–1,23	0,7980
ЦО при терапии 1-й или 2-й линии ИТК	0,06	0,00–0,34	0,0003*
ПГО к началу терапии 3-й линии ИТК	0,27	0,07–0,85	0,0236*
ЦО к началу терапии 3-й линии ИТК	0,11	0,03–0,32	0,0001*
Наличие мутаций <i>BCR::ABL</i> при терапии 2-й линии ИТК	1,50	0,43–5,46	0,5264
Дополнительные хромосомные aberrации	0,81	0,26–2,72	0,7297

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ОШ — отношение шансов; ПГО — полный гематологический ответ; ЦО — цитогенетический ответ.

\* Статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

терапии 1-й линии до начала терапии 3-й линии ИТК (с разделением на группы с интервалом 1 год), наличие ЦО при терапии 1-й и 2-й линий ИТК, полного гематологического ответа (ПГО) к началу терапии 3-й линии ИТК, ЦО к началу терапии 3-й линии ИТК, наличие мутаций *BCR::ABL* при терапии 2-й линии ИТК, наличие дополнительных хромосомных aberrаций.

При однофакторном регрессионном анализе параметрами, имеющими статистическую значимость для риска недостижения ПЦО при 3-й линии терапии ИТК, оказались:

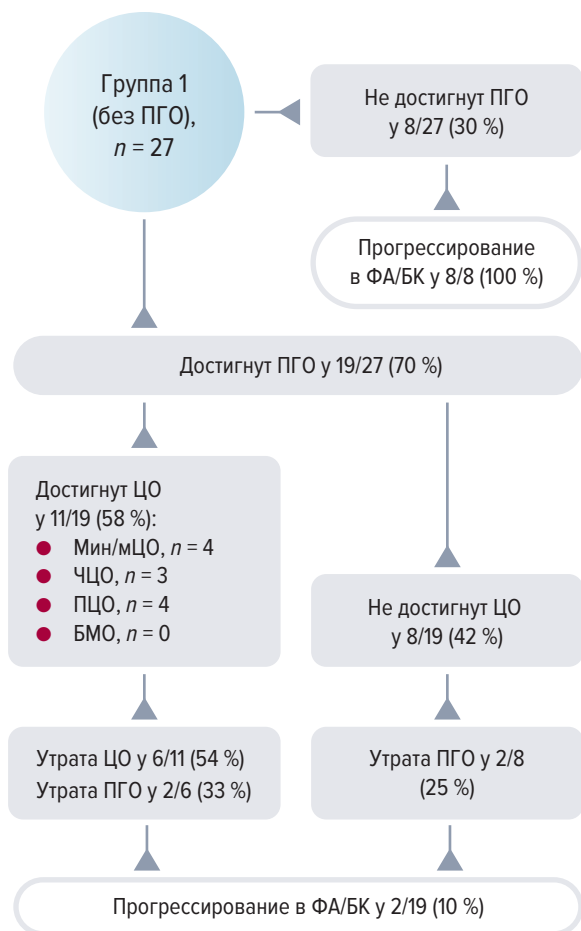
- возраст > 60 лет на начало 3-й линии терапии ИТК ( $p = 0,0495$ );
- отсутствие ЦО при терапии 1-й или 2-й линии ИТК ( $p = 0,0003$ );
- отсутствие ПГО к началу 3-й линии терапии ИТК ( $p = 0,0001$ ) (табл. 3).

В результате многофакторного анализа параметром, сохранившим свою статистическую значимость для риска отсутствия ПЦО при 3-й линии терапии ИТК, было только недостижение ЦО к началу 3-й линии терапии ИТК (отношение шансов [ОШ] 0,231; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,057–0,843;  $p = 0,0307$ ). Кроме того, наблюдалась статистическая

**Таблица 4.** Многофакторный анализ риска недостижения ПЦО при третьей линии терапии ИТК

Прогностический фактор	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	VIF
Время от постановки диагноза до начала терапии 3-й линии ИТК (группы с интервалом 1 год)	0,974	0,844–1,104	0,6895	1,03
Возраст на начало терапии 3-й линии ИТК (группы с интервалом 10 лет)	1,213	0,771–1,947	0,4056	1,15
ЦО при терапии 1-й или 2-й линии ИТК	0,126	0,006–0,819	0,0655	1,10
ЦО к началу терапии 3-й линии ИТК	0,231	0,057–0,843	0,0307	1,27

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; VIF — коэффициент инфляции дисперсии; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ОШ — отношение шансов; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ЦО — цитогенетический ответ.



**Рис. 1.** Эффективность терапии третьей линии ИТК в 1-й группе пациентов (без ПГО)

БК — бластный криз; БМО — большой молекулярный ответ; мин/мЦО — минимальный или малый цитогенетический ответ; ПГО — полный гематологический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ФА — фаза акселерации; ЦО — цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

**Fig. 1.** Efficacy of the third-line TKI therapy in the 1st group of patients (without CHR)

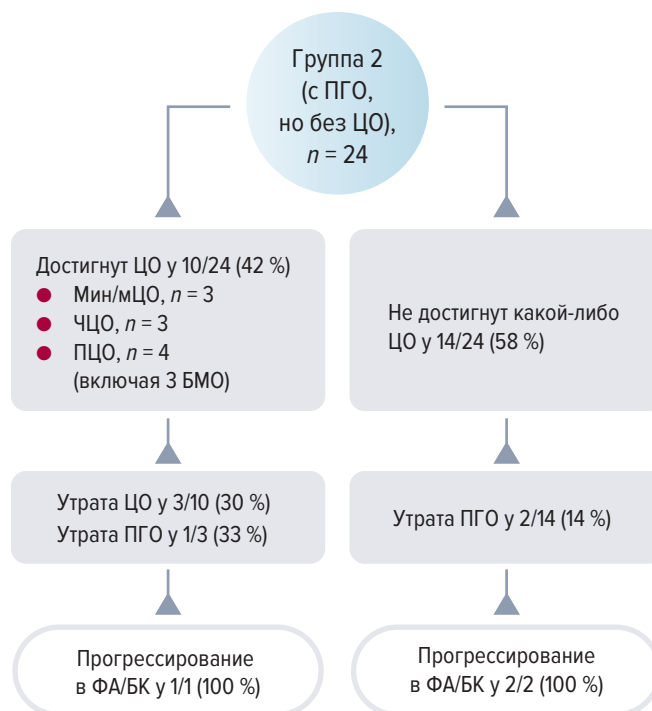
БК — blast crisis; БМО — major molecular response; мин/мЦО — minimal or minor cytogenetic response; ПГО — complete hematologic response; ПЦО — complete cytogenetic response; ФА — accelerated phase; ЦО — cytogenetic response; ЧЦО — partial cytogenetic response.

тенденция для фактора недостижения ЦО при 1-й или 2-й линии ИТК (ОШ 0,126; 95% ДИ 0,006–0,819;  $p = 0,0655$ ) (табл. 4).

Для подтверждения значимости влияния глубины ответа на отдаленные результаты лечения пациенты были разделены на три группы:

- 1-я группа (n = 27) — пациенты без ПГО перед началом терапии 3-й линии ИТК;
- 2-я группа (n = 24) — пациенты с ПГО, но без ЦО перед началом терапии 3-й линии ИТК;
- 3-я группа (n = 22) — пациенты с каким-либо цитогенетическим ответом (мин/мЦО или ЧЦО) перед началом терапии 3-й линии ИТК.

Статистически значимых различий в данных группах по исходным характеристикам (возраст, пол, длительность ХМЛ и предшествующей терапии ИТК, частота мутаций или дополнительных хромосомных aberrаций) не было. Эффективность терапии оценивалась в каждой из указанных выше групп пациентов.



**Рис. 2.** Эффективность терапии третьей линии ИТК во 2-й группе пациентов (с ПГО, но без ЦО)

БК — бластный криз; БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; мин/мЦО — минимальный или малый цитогенетический ответ; ПГО — полный гематологический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ФА — фаза акселерации; ЦО — цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

**Fig. 2.** Efficacy of the third-line TKI therapy in the 2nd group of patients (with CHR, but without CyR)

БК — blast crisis; БМО — major molecular response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors; мин/мЦО — minimal or minor cytogenetic response; ПГО — complete hematologic response; ПЦО — complete cytogenetic response; ФА — accelerated phase; ЦО — cytogenetic response; ЧЦО — partial cytogenetic response

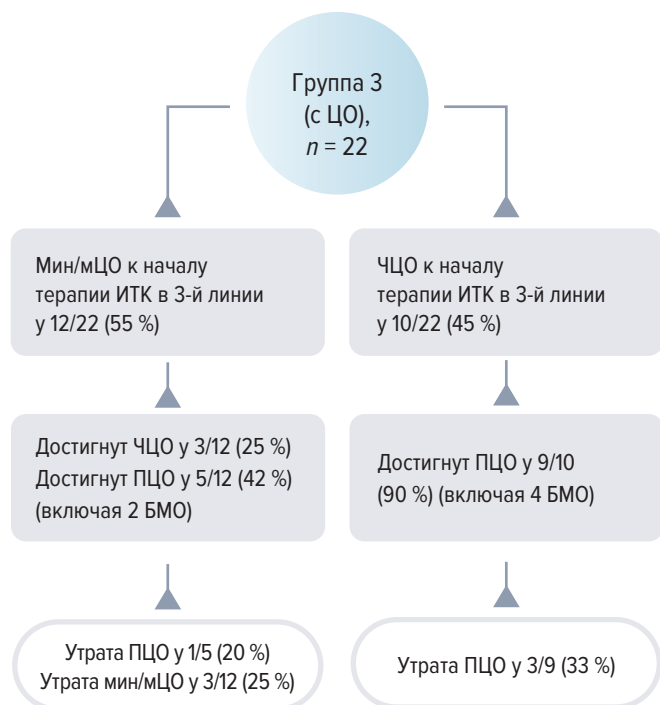
В целом в 1-й группе (без ПГО) мин/мЦО, ЧЦО, ПЦО и БМО были достигнуты у 7 (10%), 9 (12%), 13 (18%) и 9 (12%) пациентов соответственно. Частота достижения ПГО к 3 мес., ЦО и БМО приведена в табл. 1.

В 1-й группе ПГО достигнут у 19/27 (70%) больных, из них какой-либо ЦО — у 11/27 (41%), ЧЦО — у 3/27 (11%), ПЦО — у 4/27 (15%) (рис. 1). Медиана времени до достижения наилучшего ответа составила 5 мес. (диапазон 1–25 мес.). Утрата ПГО отмечалась у 4 (21%) из 19 пациентов с достигнутым ПГО при терапии 3-й линии ИТК. В целом мин/мЦО, ЧЦО и ПЦО при последнем визите были утрачены у 2/4 (50%), 1/3 (33%) и 3/4 (75%) пациентов соответственно.

Во 2-й группе у 10/24 (42%) пациентов достигнут ЦО на фоне терапии 3-й линии ИТК при медиане ее продолжительности 14 мес. (диапазон 1–120 мес.) (рис. 2). ПЦО был достигнут у 4/24 (17%) больных, что статистически значимо не отличалось от результатов в 1-й группе ( $p > 0,05$ ).

В 3-й группе углубление ЦО отмечалось у 17/22 (77%) пациентов при медиане времени до достижения ответа 3 мес. (диапазон 1–15 мес.) (рис. 3).

Частота достижения ПЦО в 1-й и 2-й группах пациентов составила 8/51 (16%), что статистически



**Рис. 3.** Эффективность терапии третьей линии ИТК в 3-й группе пациентов (с ЦО)

БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; мин/мЦО — минимальный или малый цитогенетический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ЦО — цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

**Fig. 3.** Efficacy of the third-line TKI therapy in the 3rd group of patients (with CyR)

БМО — major molecular response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors; мин/мЦО — minimal or minor cytogenetic response; ПЦО — complete cytogenetic response; ЦО — cytogenetic response; ЧЦО — partial cytogenetic response.

значимо меньше в сравнении с 3-й группой, в которой ПЦО был достигнут у 14/22 (63%) больных ( $p = 0,001$ ).

БМО достигнут у 3/51 (6%) пациентов в 1-й и 2-й группах (без ЦО) по сравнению с 6/22 (27%) в 3-й группе (с ЦО) ( $p < 0,001$ ).

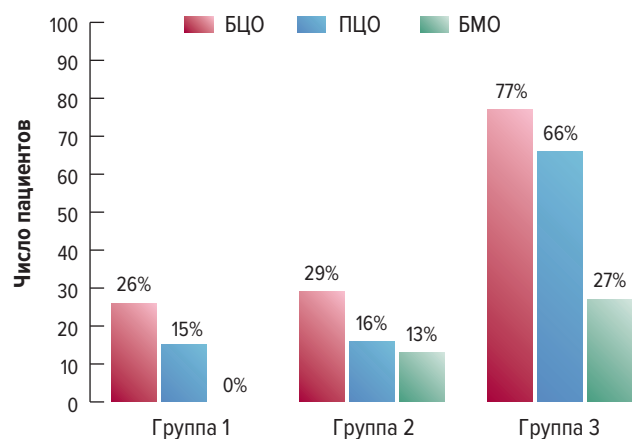
Частота достижения БЦО, ПЦО и БМО в разных группах представлена на рис. 4.

При последнем визите БЦО и ПЦО сохранялся у 21/31 (71%) пациентов. Медиана (диапазон) времени до утраты БЦО и ПЦО составила 18 (4–40) и 18 (6–36) мес. соответственно. В разных группах (без ЦО и с мин/мЦО, ЧЦО) утрата БЦО и ПЦО наблюдалась у 7/51 (14%) и 4/22 (18%) пациентов соответственно ( $p > 0,05$ ).

### Трансформация в фазы акселерации и бластного криза

Медиана (диапазон) длительности наблюдения от постановки диагноза и от даты начала терапии 3-й линии ИТК до последнего визита в клинику составила 98 (16–391) и 25 (3–136) мес. соответственно.

За время наблюдения прогрессирование в ФА или БК произошло у 13/73 (17%) пациентов. Трансформация в ФА/БК отмечалась у 10/27 (37%) больных в 1-й группе и у 3/24 (12,5%) — во 2-й. В 3-й группе случаев прогрессирования в ФА/БК не было. При анализе ВВП учитывались как случаи прогрессирования до ФА/БК, так и летальность в общей группе. Такие



**Рис. 4.** Частота достижения БЦО, ПЦО и БМО при терапии третьей линии ИТК в разных группах пациентов: 1-я — без ПГО ( $n = 27$ ), 2-я — с ПГО, но без ЦО ( $n = 24$ ), 3-я — с ЦО ( $n = 22$ )

БМО — большой молекулярный ответ; БЦО — большой цитогенетический ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ПЦО — полный цитогенетический ответ.

**Fig. 4.** The rates of achieving MCR, CCR, and MMR on the third-line TKI therapy in different patient groups: the 1st group without CHR ( $n = 27$ ), the 2nd group with CHR, but without CyR ( $n = 24$ ), and the 3rd group with CyR ( $n = 22$ )

БМО — major molecular response; БЦО — major cytogenetic response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors; ПЦО — complete cytogenetic response.

события были зарегистрированы у 21/73 (29%) пациентов. Таким образом, медиана ВВП составила 25 мес., а медиана (диапазон) времени до прогрессирования в ФА/БК — 17 (8–102) мес. (рис. 5). ВВП в группах пациентов с различной глубиной ответа перед началом терапии 3-й линии ИТК статистически значимо отличалась и была наилучшей в 3-й группе (рис. 6).

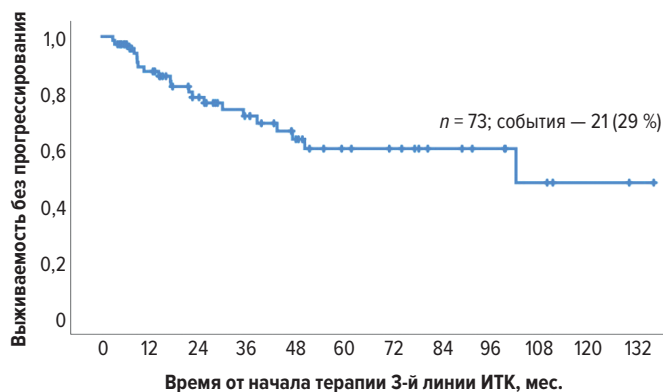
За время наблюдения у пациентов, у которых достигнут ПЦО при терапии 3-й линии ИТК, случаев прогрессирования заболевания не зарегистрировано. В то же время в группе без ПЦО при терапии 3-й линии ИТК прогрессирование в ФА/БК зарегистрировано у 13/51 (25%) пациентов ( $p = 0,009$ ).

### Общая выживаемость и прекращение терапии

При медиане наблюдения от начала терапии 3-й линии ИТК до даты последнего визита 25 мес. (диапазон 3–136 мес.) в общей группе умерло 19/73 (26%) пациентов: 11 — на фоне прогрессирования ХМЛ, 3 — из-за осложнений аллотГСК (2 аллотГСК выполнены на этапе БК), 5 — по другим причинам. У 4 из этих 5 пациентов причиной смерти послужили сердечно-сосудистые заболевания, 3 из них получали нилотиниб во 2-й линии терапии в течение 3, 24 и 16 мес. соответственно. Еще 1 пациент умер из-за другого новообразования. Летальности из-за токсических осложнений не зарегистрировано. В 3-й группе летальных исходов, связанных с ХМЛ, за время наблюдения не отмечено.

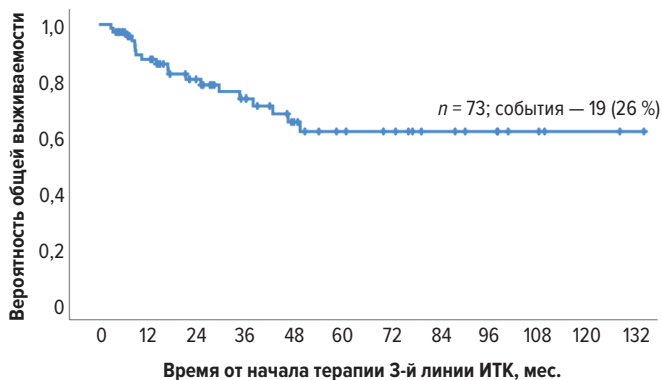
Показатели ОВ в общей группе и в группах пациентов в зависимости от глубины ответа перед началом терапии 3-й линии ИТК представлены на рис. 7 и 8.

В 3-й группе пациентов летальных исходов, связанных с ХМЛ, не наблюдалось, тогда как летальность, обусловленная ХМЛ, в 1-й и 2-й группах составила 10/27 (37%) и 4/24 (17%) случаев соответственно.



**Рис. 5.** Выживаемость без прогрессирования при терапии третьей линии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в ХФ ХМЛ

**Fig. 5.** Progression-free survival on the third-line tyrosine kinase inhibitor (ИТК) therapy in CML-CP



**Рис. 7.** Общая выживаемость в общей группе пациентов с ХФ ХМЛ, получавших третью линию терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК)

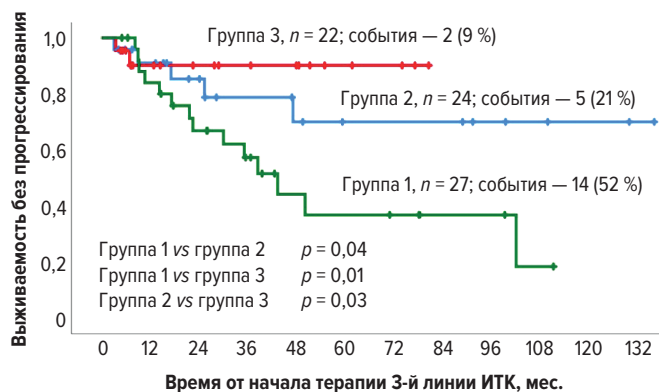
**Fig. 7.** Overall survival in the total CML-CP cohort on the third-line tyrosine kinase inhibitor (ИТК) therapy

Терапия 3-й линии ИТК прекращена у 60/73 (82 %) больных в общей группе. В подавляющем большинстве случаев причиной отмены ИТК послужила резистентность к терапии (42/60; 70 %). При анализе в зависимости от глубины ответа перед началом терапии 3-й линии ИТК прекращение лечения было связано с резистентностью у 34/51 (67 %) больных в 1-й и 2-й группах и у 8/22 (36 %) — в 3-й группе ( $p = 0,026$ ). Выбыли из-под наблюдения 5/60 (8 %) пациентов, в т. ч. 4 после прекращения терапии 3-й линии ИТК и 1, продолжавший прием препарата с неизвестным ответом при последнем визите.

В группе с достигнутым ПЦО при терапии 3-й линии ИТК умерло 2/22 (9 %) пациентов по причинам, не связанным с ХМЛ (сопутствующая сердечно-сосудистая патология). В то же время в группе без достижения ПЦО при терапии 3-й линии ИТК летальный исход зарегистрирован у 17/51 (34 %) больных ( $p = 0,03$ ).

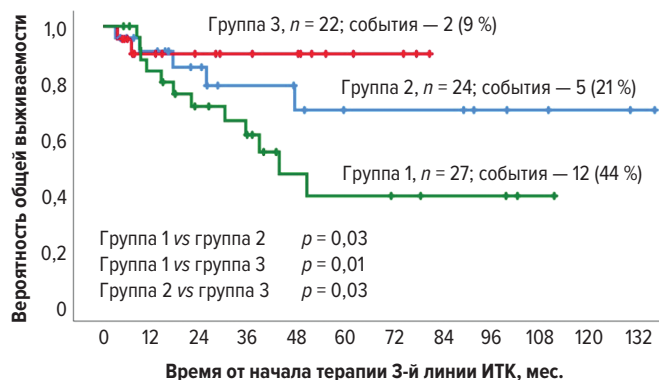
#### Статус пациентов при последнем визите

Ко времени последнего визита в медицинские центры 13/73 (18 %) пациентов продолжали терапию 3-й линии ИТК. Медиана (диапазон) продолжитель-



**Рис. 6.** Выживаемость без прогрессирования в группах пациентов с различной глубиной ответа перед началом терапии третьей линии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в ХФ ХМЛ

**Fig. 6.** Progression-free survival depending on response depth prior to the third-line tyrosine kinase inhibitor (ИТК) therapy in CML-CP



**Рис. 8.** Общая выживаемость в группах пациентов с различной глубиной ответа перед началом терапии третьей линии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК)

**Fig. 8.** Overall survival depending on response depth prior to the third-line tyrosine kinase inhibitor (ИТК) therapy

ности приема ИТК в 3-й линии в подгруппах пациентов с продолженной терапией или с ее отменой составила 7,5 (4–99) и 17 (1–119) мес. соответственно.

Терапия 3-й линии ИТК ко времени последнего визита продолжалась у 2/27 (7 %), 3/24 (13 %) и 8/22 (36 %) пациентов в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Наилучшими цитогенетическими ответами при последнем визите были:

- мин/мЦО — 1/13 (7 %);
- ЧЦО — 1/13 (7 %);
- ПЦО — 10/13 (76 %).

1 пациент выбыл из-под наблюдения с неизвестным ответом ко времени последнего визита.

БМО при последнем визите имел место у 5/10 (50 %) пациентов с ПЦО. Подробный статус ответов на лечение в общей группе пациентов представлен на рис. 9.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность 3-й линии терапии ИТК в нашем исследовании была сопоставима с данными других





**Рис. 9.** Статус ответов на лечение у пациентов с ХФ ХМЛ при последнем визите  
аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; мин/мЦО — минимальный или малый цитогенетический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

**Fig. 9.** Responses to the therapy of CML-CP patients at the last visit  
аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ИТК — tyrosine kinase inhibitors; мин/мЦО — minimal or minor cytogenetic response; ПЦО — complete cytogenetic response; ЧЦО — partial cytogenetic response.

центров [19]. Из трех групп пациентов в нашем исследовании наилучшие результаты достигнуты в группе с каким-либо ЦО к началу терапии 3-й линии ИТК: у 14/22 (63 %) пациентов — ПЦО, у 6/14 — БМО. Медиана достижения ответа составила 3 мес. (диапазон 1–15 мес.).

Эти результаты согласуются с данными исследования A.R. Ibrahim и соавт. [20]. Так, в группе исходно с любым ЦО к началу терапии 3-й линии ИТК вероятность достижения ПЦО составила 71,4 vs 0 % в группе без ЦО ( $p = 0,0005$ ). Среди пациентов с мин/мЦО к началу терапии ИТК 3-й линии ПЦО достигнут в 70 % случаев [20]. Значимость глубины ЦО к началу терапии 3-й линии ИТК оценивали также в исследовании G.R. Bosi и соавт., в котором из 13 больных с неудачей 1-й и 2-й линий у 6 пациентов с ЦО до начала 3-й линии терапии достигнут более глубокий ЦО и с увеличенной продолжительностью жизни в результате проведения 3-й линии терапии [21].

В наших наблюдениях утрата ПЦО при 3-й линии терапии ИТК имела место у 9/22 (41 %) больных. Из них 5 (55 %) пациентов были в подгруппе без ЦО к началу терапии 3-й линии ИТК. S. Ongoren и соавт. сообщили, что в группе, получавшей ИТК в 3-й линии терапии, ПЦО был достигнут у 11/21 (52 %) пациентов и только в 1 (9 %) из 11 случаев он был утрачен [19].

По результатам нашего исследования у 13/73 (18 %) пациентов зарегистрировано прогрессирование в ФА/БК. Большинство больных с прогрессированием были в подгруппе без ПГО к началу терапии 3-й линии ИТК — 10/13 (77 %). Прогрессирования заболевания у пациентов с ЦО не наблюдалось. Аналогичные результаты показаны R.J. Garg и соавт., в исследовании которых трансформация в ФА/БК зарегистрирована у 12/48 (25 %) пациентов. У 8/12 (67 %) больных с прогрессированием не было достиг-

нуто никакого ЦО до начала терапии 3-й линии ИТК [22]. В статье V.F. Ribeiro и соавт. только у 3 (16 %) из 18 больных ХФ ХМЛ отмечена трансформация в БК при 3-й линии таргетной терапии ИТК [23].

В целом по группе ( $n = 73$ ) 5-летняя ОВ в нашем исследовании составила 63 %. Пациенты без ПГО к началу терапии 3-й линии ИТК имели наихудшие результаты с летальностью 45 % (12 из 27). В этой подгруппе 5-летняя ОВ составила 40 %. Более высокие результаты получены в исследовании G.R. Bosi и соавт.: в подгруппе с двумя линиями терапии ХМЛ 5-летняя ОВ составила 83 % [21]. Высокая 5-летняя ОВ у пациентов с ХФ ХМЛ также подтверждена V.F. Ribeiro и соавт., которая составила 86 % [23]. В исследовании J.E. Cortes и соавт. 4-летняя ОВ у пациентов, получавших бозутиниб в 3-й линии, составила 78 % [24]. В работе V. Garcia-Gutierrez и соавт. терапия бозутинибом в 3-й и 4-й линиях была успешной в подгруппе с любым ЦО перед началом лечения. ПЦО достигнут у 31/33 (94 %) пациентов с любым ЦО перед началом терапии в отличие от пациентов без ЦО — 7/28 (25 %) [25].

К настоящему времени существует много эффективных лечебных опций 2-й линии. Использование ИТК второго поколения во 2-й линии у пациентов с ХФ ХМЛ, с резистентностью или непереносимостью иматиниба позволяет достичь следующих отдаленных результатов. Так, 4-летние ОВ и ВБП составили 78 и 57 % соответственно [26], а 6-летняя ВБП — 49 % [27]. Возможность прогнозирования результатов лечения ИТК второго поколения у пациентов с ХМЛ оценивалась группой исследователей из Хаммерсмита. В шкале представлены три фактора: наилучший ЦО на иматиниб, оценка по шкале риска Sokal и персистирующая нейтропения III–IV степени в процессе терапии иматинибом. Это потребовало сни-

жения дозы препарата до менее 400 мг/сут, несмотря на поддержку гемопоэтическими факторами роста [28].

Какое решение следует принять врачу после неудачи 2-й линии терапии? Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, при наличии оптимального донора и отсутствии противопоказаний следует планировать аллотГГСК [1–4]. Однако данная методика сопряжена с тяжелыми инвалидирующими осложнениями и риском летального исхода. В связи с этим важно понимать, существует ли группа пациентов, у которых терапия 3-й линии ИТК оказалась бы достоверно эффективной. С появлением ИТК третьего поколения в реальной практике возможности лекарственной терапии в 3-й линии увеличиваются и данный вопрос будет подниматься все чаще.

Основной задачей настоящей работы было установить факторы, оказывающие влияние на отдаленные результаты применения ИТК второго поколения в 3-й линии терапии.

В собственном исследовании и в работах других авторов показано, что предшествующий ЦО является наиболее надежным благоприятным прогностическим фактором, выявленным у пациентов с ХМЛ, получающих терапию ИТК 3-й линии [15, 20, 25].

Мы также попытались оценить влияние мутаций гена *BCR::ABL* на достижение ПЦО. В большинстве случаев исследование мутаций выполнялось при неудаче 1-й или 2-й линии терапии. Всего у 5 (7 %) пациентов данный анализ был выполнен на фоне 1-й, и 2-й линии терапии ИТК. Мутации выявлены у 33/73 (45 %) пациентов. Мутация T315I обнаружена у 5/33 (15 %) больных. ПЦО достигнут у 8/33 (24 %) больных с мутациями и у 14/40 (35 %) — без таковых ( $p > 0,05$ ). Из 5 пациентов с мутацией T315I ни у одного не достигнут ПЦО при терапии 3-й линии. Все эти пациенты получали ИТК второго поколения. В одно- и многофакторном анализе мутации киназного домена *BCR::ABL* не оказывали существенного влияния на достижение ПЦО в 3-й линии терапии ИТК. Результаты нашего исследования относительно значимости мутационного статуса подтверждаются выводами А.Р. Ibrahim и соавт., что у 50 % пациентов с мутациями, выявленными когда-либо до начала 3-й линии терапии ИТК, достигнут ПЦО [20]. Наличие точечных мутаций киназного домена *BCR::ABL* перед инициацией терапии 3-й линии ИТК не повлияло на результаты лечения в исследовании А. Russo Rossi и соавт. [15]. Мутации киназного домена *BCR::ABL* перед началом терапии 3-й линии ИТК также не влияли на ответы в подгруппе пациентов, получавших дазатиниб в 3-й линии в исследовании J. Tap и соавт. [29]. Отсутствие мутации T315I служит независимым благоприятным прогностическим фактором достижения ПЦО при терапии дазатинибом в 3-й линии у пациентов с ХФ ХМЛ [30]. Наряду с мутацией T315I около 10 других мутаций гена *BCR::ABL* также определяют низкую чувствительность к тем или иным ИТК [31].

В нашем исследовании из-за небольшого числа пациентов с клинически важными мутациями их влияние на исходы терапии не изучалось. В перечисленных выше работах по применению ИТК в 3-й

линии терапии такой подробный анализ также не проводился. Не вызывает сомнений, что исследование мутационного статуса позволяет снизить вероятность использования неэффективного ИТК у каждого конкретного пациента. В связи с этим скрининг на мутации гена *BCR::ABL* при ХМЛ во всех рекомендациях является обязательным перед назначением следующей линии ИТК [1–4].

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИТК произвели революцию в лечении ХМЛ. Доступность различных ИТК предоставляет пациентам с ХМЛ альтернативы после неудач 1-й и 2-й линий терапии. Представленные нами результаты собственного исследования и работы других авторов позволяют предположить, что глубина ЦО к началу терапии 3-й линии ИТК является важным прогностическим фактором достижения ПЦО, высоких показателей ОВ и ВБП при терапии 3-й линии ИТК. Вероятно, при отсутствии оптимального донора или при вероятности высокого риска осложнений после аллотГГСК применение терапии 3-й линии ИТК у пациентов с наличием какого-либо ЦО оправдано и может рассматриваться как альтернатива аллотГГСК. При этом важны тщательный мониторинг и выполнение аллотГГСК в ранние сроки в случае отсутствия оптимального ответа на терапию 3-й линии ИТК.

---

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Е.Г. Ломаиа — гонорары за чтение лекций для ООО «Новартис Фарма», «Бристоль-Майерс Сквибб», «Пфайзер», «Фармстандарт».

В.А. Шуваев — гонорары за чтение лекций для ООО «Новартис Фарма», «Бристоль-Майерс Сквибб», «Пфайзер».

С.В. Волошин — гонорары за чтение лекций для «Бристоль-Майерс Сквибб».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

---

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022 г.).

---

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** А.Ю. Зарицкий, Е.Г. Ломаиа, В.А. Шуваев.

**Сбор и обработка данных:** Т.В. Читанава, Ю.Д. Матвиенко.

**Предоставление материалов исследования:** В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, С.В. Волошин, Е.В. Ефремова, Е.С. Милеева, М.С. Фоминых, А.Е. Керсилова, Е.В. Карягина, Н.В. Ильина, Н.В. Дорофеева, Н.В. Медведева, А.В. Климович, Т.В. Шнейдер, С.А. Степанова,

Н.Ф. Полежайковская, Н.Т. Сиордия, Е.И. Сбитякова, Н.С. Лазорко, Е.Н. Точеная, Д.В. Моторин, Н.А. Шна-  
лиева, Ю.А. Алексева, Д.Б. Заммоява, **А.Ю. Зарицкий**.

**Анализ и интерпретация данных:** Е.Г. Ломаиа, **А.Ю. Зарицкий**, Т.В. Читанава, Ю.Д. Матвиенко, В.А. Шу-  
ваев, С.В. Волошин.

**Подготовка рукописи:** Е.Г. Ломаиа, Т.В. Читанава, Ю.Д. Матвиенко, В.А. Шуваев, С.В. Волошин.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, 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.
- Клинические рекомендации [Хронический миелолейкоз]: стандарты ведения больных для врачей [электронный документ]. Под ред. А.Г. Туркиной и др. М., 2020. Доступно по: [https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie\\_rekomendatsii\\_2019\\_god\\_](https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii_2019_god_) Ссылка активна на 7.04.2022.  
[Clinical guidelines [Chronic myeloid leukemia]: patient management standards for physicians. (Internet) Available from: [https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie\\_rekomendatsii\\_2019\\_god\\_](https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii_2019_god_) (accessed 7.04.2022). (In Russ)]
- Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316.  
[Turkina AG, Zaritskii AYU, Shuvaev VA, et al. Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):294–316. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. (In Russ)]
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917–27. doi: 10.1056/NEJMoal609324.
- Stone RM, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Dasatinib dose-optimization study in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): three-year follow-up with dasatinib 100 mg once daily and landmark analysis of cytogenetic response and progression-free survival (PFS). *J Clin Oncol*. 2009;27(15\_suppl):7007. doi: 10.1200/jco.2009.27.15\_suppl.7007.
- Shah NP, Cortes JE, Schiffer CA, et al. Five-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. *J Clin Oncol*. 2011;29(15\_suppl):6512. doi: 10.1200/jco.2011.29.15\_suppl.6512.
- Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141–5. doi: 10.1182/blood-2010-03-277152.
- Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011;118(17):4567–76. doi: 10.1182/blood-2011-05-355594.
- Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, et al. Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. *Haematologica*. 2018;103(8):1298–307. doi: 10.3324/haematol.2017.171249.
- Шуваев В.А., Виноградова О.Ю., Мартынкевич И.С. и др. Опыт и перспективы клинического применения бозутиниба у пациентов с хроническим миелолейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(4):288–94. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-288-294.  
[Shuvaev VA, Vinogradova OYu, Martynkevich IS, et al. Clinical Experience and Perspectives of Bosutinib Use in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2018;11(4):288–94. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-288-294. (In Russ)]
- Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г. и др. Ингибиторы тирозинкиназы второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308.  
[Lazorko NS, Lomaia EG, Romanova EG, et al. Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Toxicity in Treatment of Patients in Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308. (In Russ)]
- Giralt SA, Arora M, Goldman JM, et al. Impact of imatinib therapy on the use of allogeneic haematopoietic progenitor cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;137(5):461–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06582.x.
- Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Зарицкий А.Ю. и др. Результаты третьей линии таргетной терапии у больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе при непереносимости или неэффективности двух ингибиторов тирозинкиназ. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(3):352–3.  
[Lazorko NS, Lomaia EG, Zaritskii AYU, et al. The results of the third-line targeted therapy in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase with intolerance or inefficacy of two tyrosine kinase inhibitors. *Clinical oncohematology*. 2016;9(3):352–3. (In Russ)]
- Russo Rossi A, Breccia M, Abruzzese E, et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2013;98(3):399–403. doi: 10.3324/haematol.2012.064337.
- Lauseker M, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Equivalence of BCR-ABL transcript levels with complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(11):1965–9. doi: 10.1007/s00432-014-1746-8.
- Pfrrmann M, Hochhaus A, Lauseker M, et al. Recommendations to meet statistical challenges arising from endpoints beyond overall survival in clinical trials on chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011;25(9):1433–8. doi: 10.1038/leu.2011.116.
- Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Impact of treatment end point definitions on perceived differences in long-term outcome with tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3173–8. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4169.
- Ongoren S, Eskazan AE, Suzan V, et al. Third-line treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib or nilotinib) in patients with chronic myeloid leukemia after two prior TKIs: real-life data on a single center experience along with the review of the literature. *Hematology*. 2018;23(4):212–20. doi: 10.1080/10245332.2017.1385193.
- Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*. 2010;116(25):5497–500. doi: 10.1182/blood-2010-06-291922.
- Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV, et al. What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(3):222–8. doi: 10.1016/j.htct.2018.11.005.
- Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009;114(20):4361–8. doi: 10.1182/blood-2009-05-221531.
- Ribeiro BF, Miranda EC, Albuquerque DM, et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors—a single center experience. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(8):550–5. doi: 10.6061/clinics/2015(08)04.
- Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1206–14. doi: 10.1002/ajh.24536.
- Garcia-Gutierrez V, Milojkovic D, Hernandez-Boluda JC, et al. Safety and efficacy of bosutinib in fourth-line therapy of chronic myeloid leukemia patients. *Ann Hematol*. 2019;98(2):321–30. doi: 10.1007/s00277-018-3507-2.
- Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107–12. doi: 10.1038/leu.2012.181.
- Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*. 2014;123(15):2317–24. doi: 10.1182/blood-2013-10-532341.
- Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95(2):224–31. doi: 10.3324/haematol.2009.012781.
- Tan J, Xue M, Pan J, et al. Responses to Dasatinib as a Second- and Third-Line Tyrosine Kinase Inhibitor in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia Patients. *Acta Haematol*. 2019;142(2):79–86. doi: 10.1159/000495335.
- Jabbour E, Bahceci E, Zhu C, et al. Predictors of Long-Term Cytogenetic Response Following Dasatinib Therapy of Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP). *Blood*. 2009;114(22):3296. doi: 10.1182/blood.V114.22.3296.3296.
- Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118(5):1208–15. doi: 10.1182/blood-2010-12-326405.