Н.Я. Томашевська[1], К.Б. Котлярчук[2], О.С. Корольчук[3], О.І. Бойко[2], З.В. Масляк[2]

Прогностичні чинники для успішного припинення лікування інгібіторами тирозинкінази пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією

[1]Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького», Україна
[2]Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів, Україна
[3]Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», Україна

Одержано 6.05.2025
Прийнято до друку 18.05.2025
DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.34447

Мета **роботи — аналіз наукових літературних джерел з вивченням сучасних поглядів щодо моніторингу результатів лікування інгібіторами тирозинкінази (ІТК) хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) та визначення критеріїв для успішного припинення терапії.** ***Матеріали і методи дослідження.*** **У дослідженні використані аналітичний та бібліосемантичний методи. Проведено аналіз основних публікацій щодо опису сучасних принципів моніторингу відповіді на лікування хворих із хронічною фазою ХМЛ, пошуку критеріїв для безпечного припинення терапії після досягнення молекулярної відповіді та прогнозування ймовірності рецидиву після відміни ІТК. Відібрано 47 першоджерел, що найбільш повно відображають ці погляди.** ***Результати та висновки.*** **ХМЛ визначається унікальною молекулярною особливістю, онкогеном *BCR–ABL1*. Десятиліття досліджень, спрямованих на розуміння ролі BCR–ABL1 кінази в патогенезі ХМЛ, завершилися розробкою високоефективних терапевтичних засобів, спрямованих на онкогенну кіназну активність BCR–ABL1. Для багатьох пацієнтів із ХМЛ ІТК перетворили раніше фатальну хворобу на цілком виліковну і сприяли довгостроковим результатам виживання. Встановлено, що близько половини пацієнтів, які знаходяться в стані тривалої ремісії без лікування (РБЛ), можуть підтримувати молекулярну відповідь, не продовжуючи терапію ІТК. Але мало відомо про те, чи можна безпечно припинити лікування в довгостроковій перспективі. У різних клінічних дослідженнях вивчаються критерії прийнятності для прогнозування безпечного припинення застосування іматинібу (ІМ) або ІТК 2-го покоління дазатинібу чи нілотинібу. Залишається незрозумілим, чому частина хворих втрачає молекулярну відповідь незабаром після відміни терапії. Розглядаються різні гіпотези, зокрема стан імунної системи, персистенція залишкових лейкемічних стовбурових клітин (ЛСК). Незважаючи на запитання, що залишилися, рішення про продовження чи припинення терапії, досягнення молекулярної ремісії та утримання РБЛ стало першочерговим для клініцистів, які займаються лікуванням пацієнтів із ХМЛ. На сьогодні ідентифікація транскрипту BCR–ABL1 має вирішальне значення як для діагностики ХМЛ, так і моніторингу мінімальної залишкової хвороби. Перевіряється також ефективність інших методів моніторингу, які базуються на основі аналізу РНК, ДНК та білків. Найкраще розуміння механізмів рецидиву дозволить розробити прогностичні чинники і визначити оптимальних кандидатів для успішної відміни терапії.**

Ключові слова: *хронічна мієлоїдна лейкемія; інгібітори тирозинкінази; іматиніб; молекулярна відповідь; ремісія без лікування.*

Вступ. Пацієнти з хронічною фазою ХМЛ, які отримують терапію ІТК, мають довгострокові результати виживання, які можна порівняти із результатами виживання в загальній популяції [1–2]. У багатьох клінічних дослідженнях підтверджено, що деякі хворі можуть підтримувати молекулярну відповідь / molecular response (MB / MR) й без продовження терапії ІТК [3]. Це дало можливість ввести концепцію «ремісії без лікування» (РБЛ) («treatment-free remission» — TFR). Утримання РБЛ постало новою метою в лікуванні хронічної фази ХМЛ [4]. Безпека та результати РБЛ вивчаються в різних клінічних дослідженнях після відміни ІМ або ІТК 2-го покоління (дазатинібу, нілотинібу чи бозутинібу) [5]. Молекулярний моніторинг результатів лікування проводиться за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і базується на виявленні химерного гена *BCR-ABL1* та/або його транскрипту [6]. Встановлено, що РБЛ вдається отримати у близько 50% пацієнтів, які досягли глибокої молекулярної відповіді (ГМВ) на терапію ІТК [7]. ГМВ (MR4,0) означає, що рівень білка BCR-ABL у плазмі крові становить ⩽1/10 000 від рівня, який зафіксовано до початку лікування [8]. Особи, в яких стався рецидив після відміни терапії, негайно реагували на повторне введення ІТК, практично у всіх вдавалося відновити ГМВ [9] навіть після 2-ї та 3-ї спроб припинення [10]. Залишається незрозумілим механізм, чому деякі хворі зберігають РБЛ, а в інших виникає рецидив. На сьогодні проводяться дослідження для оцінки мінімальної залишкової хвороби при ХМЛ і, отже, визначення оптимальних кандидатів для відміни лікування ІТК. Тривають пошуки молекулярних маркерів, відмінних від злитого гена *BCR-ABL1*, зокрема ідентифікація CD26+ ЛСК, мікроРНК та мутацій мітохондріальної ДНК [11–13]. Незважаючи на багато запитань, що залишилися, спроби досягнення РБЛ стали реальною практикою.

Мета дослідження. Основним завданням цього дослідження було вивчення наукових літературних джерел щодо сучасних принципів лікування хворих із хронічною фазою ХМЛ, моніторингу відповіді на терапію ІТК, пошуку критеріїв для його відміни та можливості утримання стану РБЛ.

Матеріали і методи дослідження. Виконано аналіз основних публікацій щодо опису сучасних принципів моніторингу результатів лікування ІТК хворих на ХМЛ, пошуку критеріїв для безпечного припинення терапії після досягнення молекулярної відповіді та прогнозування ймовірності рецидиву після відміни ІТК. У дослідженні було використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Пошукові терміни включали: «хронічна мієлоїдна лейкемія», «інгібітори тирозинкінази», «іматиніб», «молекулярна відповідь», «ремісія без лікування». Відібрано 47 першоджерел, що найбільш повно відображають тематику дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. ХМЛ характеризується наявністю транслокації t(9;22)(q34;q11) — філадельфійської (Ph) хромосоми з формуванням химерного злитого гена *BCR-ABL1* [14], який кодує синтез білка тирозинкінази

та призводить до підвищення клітинної проліферації, стійкості до апоптозу, генетичної нестабільності і вважається рушієм лейкемічного процесу [15]. Це відкриття проклало шлях до розробки нових методів лікування, спеціально спрямованих на продукт гена *BCR-ABL1*. Препарати ІТК ефективно індукують апоптоз у лейкемічних клітинах у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі [16].

На початку 2000-х років препарат ІМ став найкращим стандартом лікування осіб із хронічною фазою ХМЛ на основі безпрецедентної переваги виживаності без прогресування захворювання, що сприяло збільшенню тривалості життя, близької до нормальної [1–2]. Проте результати терапії ІТК неоднорідні, і близько 40% пацієнтів можуть потребувати заміни ІТК через непереносимість або неповну відповідь [17–18].

Медикаментозна резистентність або незадовільна переносимість, що уражують до $^1/_3$ хворих, зумовили розвиток нових поколінь ІТК з вищою ефективністю проти онкогенної кінази BCR-ABL1 та безпекою. Препарати ІТК 2-го покоління, такі як дазатиніб, нілотиніб і бозутиніб, є ефективними препаратами для лікування пацієнтів з резистентністю або непереносимістю ІМ [19–21]. З 2010 р. їх також почали застосовувати для лікування вперше діагностованого ХМЛ у хронічній фазі на основі вищих показників оптимальної відповіді та нижчого ризику прогресування порівняно з ІМ [22–23]. Нещодавно препарати ІТК нового покоління — асиміниб і понатиніб (останній не зареєстрований в Україні) схвалені для терапії хворих із резистентністю чи непереносимістю попередньої терапії ІТК або наявністю мутації *BCR-ABL1* у всіх фазах ХМЛ [24–25].

До недавнього часу, згідно з рекомендаціями Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) щодо ХМЛ та групи експертів Європейської мережі лейкемій (European LeukemiaNet — ELN), ІМ і споріднені препарати для лікування ХМЛ потрібно було приймати щодня пожиттєво [26]. Але ідея про те, що терапія ІТК ніколи не може бути припинена, була успішно спростована у пацієнтів, які отримували ІМ, з глибокими та стійкими МВ [27]. Припинення лікування дозволяє позбавити хворих від побічних ефектів, спричинених лікуванням, таких як втома, депресія, діарея, судинно-оклюзивні та інші ускладнення, а також підвищити витрати на охорону здоров'я. Тому це питання стало надзвичайно важливим як для хворих, так і лікарів. Почалися пошуки критеріїв для безпечного припинення лікування ІТК пацієнтів з ХМЛ [4].

У низці клінічних досліджень встановлено, що, хоча частина осіб з ХМЛ, які отримували ІТК, може досягти ГМВ — MR 4,5 (кількість транскрипту BCR-ABL1 ⩽0,0032%) під час терапії, лише половина з них або навіть менше може підтримувати РБЛ. Близько 40–60% пацієнтів втрачають ГМВ і потребують продовження лікування ІТК, причому відновлення терапії відразу після рецидиву призводить до досягнення великої МВ — MR 3 (кількість транскрипту BCR-ABL1 ⩽0,01%) практично у всіх хворих [9].

Наразі все ще відсутні чіткі критерії, щоб заздалегідь передбачити результат лікування. Визначення пацієнтів, які матимуть найбільшу користь від припинення застосування ІТК, залишається ключовою проблемою.

За даними міжнародних досліджень, таких як STIM, EURO-SKI та KID, послідовно визначені декілька прогностичних чинників, які можуть допомогти передбачити ризик рецидиву після відміни ІТК (вищий показник ризику за Sokal, жіноча стать, менша кількість природних кілерів, неоптимальна відповідь або резистентність до ІМ, коротша тривалість терапії ІТК та ГМВ до припинення прийому ІТК). Однак лише достатня тривалість терапії ІТК та ГМВ до припинення лікування була пов'язана з високим рівнем стабільності РБЛ [27—29].

Ґрунтуючись на результатах клінічних досліджень, у яких оцінювали доцільність застосування тактики РБЛ, група експертів дійшла висновку, що припинення терапії ІТК (при частішому моніторингу) можливе у ретельно відібраних пацієнтів, які отримували терапію ІТК протягом щонайменше 3 років, а також досягли та підтримували ГМВ (MR ⩾4,0) протягом ≥2 років [30].

Оцінка відповіді на лікування препаратами ІТК у пацієнтів з ХМЛ зазвичай проводиться за допомогою молекулярного моніторингу, який базується на виявленні химерного гена *BCR-ABL1* та/або його продукту — гібридного білка (транскрипту) BCR-ABL1. Його послідовне виконання дозволяє виявити неадекватні відповіді та прогресування захворювання, що свідчить про розвиток резистентності до поточного ІТК.

Молекулярний моніторинг проводиться за допомогою кількісної ПЛР зі зворотною транскриптазою (RT-qPCR) із загальної кількості лейкоцитів периферичної крові з використанням стандартизованих методологій, які відповідають національним і міжнародним рекомендаціям [31–32], результати виражають за міжнародною шкалою (international scale — IS) [33] і вказують на рівень МВ. Доступ до надійної RT-qPCR з чутливістю виявлення не менше MR 4,5 (BCR-ABL1 ⩽0,0032% IS) та доступністю результатів тесту протягом 2 тиж є однією з ключових вимог для спостереження пацієнтів після припинення терапії ІТК та з'ясування їхньої безпеки [30].

Хоча протягом останніх 2 десятиріч молекулярний моніторинг ХМЛ залишається одним з основних методів оцінки глибини РБЛ, триває перевірка нових альтернативних підходів, що можуть гарантувати швидке, недороге та високочутливе виявлення хвороби.

Біологічні механізми рецидиву після відміни ІТК чітко не зрозумілі, але вони є важливою та центральною частиною досліджень ХМЛ [34]. У рамках загальноєвропейського дослідження припинення ІТК (EURO-SKI) вивчалося питання ролі імунної системи в успішному припиненні лікування ІТК. Встановлено, що висока частка зрілих природних кілерів (NK-клітин) пов'язана з успішним припиненням застосування ІМ — це підкреслює важливість NK-клітин при розгляді майбутніх стратегій лікування [35].

У сукупності функціональний стан імунної системи дослідники пов'язують з молекулярною безрецидивною виживаністю у пацієнтів з ХМЛ, які припинили терапію ІМ. У пацієнтів без рецидивів збільшується кількість NK-клітин, зокрема клітин з адаптивним фенотипом, а секреція цитокінів у них є інтактною. Разом з Т-клітинними реакціями типу Th1 NK-клітини можуть контролювати залишкові лейкемічні клітини. Оскільки NK-модулювальні агенти, такі як антитіла, що блокують кілерний інгібіторний рецептор, уже брали участь у ранніх клінічних дослідженнях при інших гематологічних злоякісних новоутвореннях [36], їх тестування при ХМЛ є виправданим для збільшення частки хворих, які можуть припинити лікування ІМ [35].

Інші механізми, такі як аспекти біології стовбурових клітин, також можуть впливати на ризик рецидиву.

За даними багатьох дослідників, цілком імовірно, що рецидив після припинення застосування ІТК може бути пов'язаний з персистенцією ЛСК, які виживають після ІТК через активацію декількох BCR-ABL1-незалежних шляхів [34, 37–38].

ЛСК відповідають за ініціацію та прогресування захворювання. Вони мають багато спільних характеристик з нормальними гемопоетичними стовбуровими клітинами (ГСК), включно зі станом спокою, мультипотентністю і самовідновленням [39].

M. Bocchia та співавт. чітко зафіксували, що у 100% пацієнтів з ХМЛ на момент встановлення діагнозу виявляють ХМЛ-специфічні CD26+ ЛСК, і абсолютна їх кількість збігається в зразках периферичної крові та кісткового мозку (КМ), що дозволяє легко кількісно оцінити ЛСК безпосередньо в периферичній крові. Також дослідники вперше надали переконливі докази того, що залишкові циркулювальні ЛСК зберігаються в більшості пацієнтів із ХМЛ на тлі тривалої

і стабільної МВ під час лікування ІТК і навіть після його відміни. Ці стовбурові клітини ХМЛ очевидно знаходяться у стані спокою (молекулярно «мовчазні?»), тому вимірювання лише транскрипту BCR-ABL1 може не відображати фактичного масиву залишкових ЛСК ХМЛ [40].

Вважається, що ЛСК знаходяться у фракції CD45+34+CD38−, яка є тим самим компартментом, де також локалізовані нормальні ГСК. Протестовано різні біомаркери, щоб краще відрізнити лейкемічні клони від нормальних аналогів. H. Herrmann та співавт. ідентифікували CD26 (дипептидилпептидазу IV) як один із перспективних і специфічних маркерів для ідентифікації ЛСК у зразках КМ хворих на ХМЛ, оскільки він специфічно експресується на всіх лейкемічних клітинах пацієнтів з ХМЛ, але не зафіксований на CD34+ / CD38− стовбурових клітинах при нормальному КМ або на ЛСК інших мієлоїдних новоутворень [41]. Припускають, що CD26 відіграє вирішальну роль у взаємодії між ЛСК і нішею КМ та в резистентності до терапії ІТК. P. Valent та співавт. виявили, що цей фермент клітинної поверхні може індукувати деградацію цитокінових лігандів, таких як SDF-1 [42]. Ця деградація полегшує мобілізацію ЛСК з ніші КМ та допомагає їм уникнути впливу ІТК. Також встановлено, що кількість ЛСК CD26+ в КМ значно зменшується під час успішного лікування ІТК, що вказує на те, що CD26 також може бути ефективним прогностичним біомаркером для моніторингу пацієнтів з ХМЛ під час терапії і проведення проточної цитометрії може бути корисним інструментом для ідентифікації ЛСК ХМЛ у зразках КМ шляхом використання панелі CD45+ / CD34+ / CD38− / CD26+ [11, 43]. R. Warfving та співавт. виявили велику гетерогенність ЛСК в КМ завдяки поєднанню проточної цитометрії та одноклітинного молекулярного аналізу, однак вирішальна роль антигену CD26 була підтверджена специфічним фенотипом Lin−CD34+CD38− / lowCD 45RA−cKIT−CD26+, властивим більшості нечутливих до ІТК ЛСК кісткового мозку [44].

H.F. Ebian та співавт. зробили висновок, що CD26+ ЛСК виявляють у всіх пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ при встановленні діагнозу, і їхня кількість значно зменшується при лікуванні ІТК, хоча вони все ще ідентифікуються в периферичній крові у деяких пацієнтів, незважаючи на негативний результат BCR-ABL1 після 12 міс лікування, що свідчить про їх корисність як діагностичних та прогностичних маркерів [45].

Так, можливість відстежувати динаміку ЛСК ХМЛ під час лікування ІТК з погляду швидкості та часу зниження може бути альтернативною спробою кількісно оцінити фактичну «клітинну» залишкову хворобу і, отже, визначити оптимальних кандидатів для відміни ІТК на додаток до стандартного молекулярного виявлення BCR-ABL1.

У нещодавньому дослідженні S. Galimberti та співавт. виявлено, що ген *Polycomb BMI1* може бути новим достовірним маркером відповіді на терапію ІТК при ХМЛ незалежно від рівня транскрипту BCR-ABL1. Дослідники продемонстрували, що білок BMI1 специфічно експресується CD26+ ЛСК ХМЛ. Зокрема, експресія BMI1 спочатку зростала, незважаючи на зменшення транскрипту BCR-ABL1, ймовірно, через передчасну елімінацію більш чутливих лейкемічних клітин. Після 3-го міс лікування показники експресії BMI1 добре корелювали з молекулярною відповіддю, а високі рівні BMI1 негативно впливали на безподійну виживаність. Через свою BCR-ABL1-незалежну поведінку BMI1 може розглядатися як один з механізмів резистентності до ІТК, а також як новий валідний прогностичний маркер відповіді на ІМ незалежно від динаміки BCR-ABL1 або мутацій *ABL1*. Застосування комбінації інгібіторів BMI1 з ІТК, на думку дослідників, могла би стати цікавим об'єктом дослідження і, ймовірно, перспективним способом подолання резистентності у пацієнтів з ХМЛ [46].

Для визначення альтернативних біомаркерів, що дозволяють розрізняти хворих, які можуть безпечно та успішно припинити застосування ІМ, також розглянуто можливість кількісного визначення експресії мікроРНК (міРНК). Хоча профіль експресії міРНК у клітинах ХМЛ широко вивчений, мало відомо про експресію міРНК у хворих на ХМЛ з ГМВ, яку називають невиявленою мінімальною залишковою хворобою (НМЗХ), у разі якої клітини ХМЛ не можуть бути ідентифіковані. Тому K. Ohyashiki та співавт. визначали профілі експресії міРНК мононуклеарних клітин периферичної крові у хворих на ХМЛ з НМЗХ, що отримували ІМ або припинили його застосування (СТОП-ІМ), з метою з'ясувати, як зміна експресії міРНК у них пов'язана з лікуванням [12].

Серед 22 різних за експресією міРНК 3 з них (let-7b, miR-148b та miR-326) відібрані для подальшої валідації за допомогою RT-qPCR у 16 пацієнтів групи СТОП-ІМ, 33 пацієнтів групи ІМ та 15 здорових осіб. Зниження регуляції miR-148b відмічалося у пацієнтів групи СТОП-ІМ та підгрупі групи ІМ з вищими рівнем стійкого НМЗХ та відсотком NK-клітин. Ці попередні результати підтверджують ідею про те, що збереження НМЗХ після зупинки ІМ може бути пов'язане з імунним наглядом. У таких випадках рівень міРНК може відображати компонент циркулювальних імунних клітин, тому аналіз міРНК потребує ретельної уваги та інтерпретації в стані повної ремісії та, отже, може відігравати потенційну роль біомаркера для безпечного припинення ІМ [12].

Пізніше K. Ohyashiki та співавт. продовжили вивчати роль екзосомних і плазмових міРНК. Виявлено, що рівень miR-215 у плазмі крові пацієнтів групи СТОП-ІМ був нижчим порівняно зі здоровими особами. Пацієнти з ХМЛ у групі СТОП-ІМ не приймали ІМ >6 міс до проведення аналізу плазмової міРНК, що вказує на відсутність зв'язку зниження її експресії у пацієнтів СТОП-ІМ з поточним прийомом ІМ. Отже, аналіз плазмової міРНК, яка може відображати екзосомну міРНК, може бути потужним прогностичним біомаркером гематологічних злоякісних новоутворень, які знаходяться в стадії ремісії [47].

Необхідні подальші дослідження для виявлення біологічного та клінічного значення міРНК в патогенезі ХМЛ і потенційної ролі цих молекул як альтернативних біомаркерів для молекулярного моніторингу пацієнтів при припиненні лікування.

Нещодавні дослідження свідчать, що соматичні мутації мітохондріальної ДНК (мтДНК) часто трапляються в багатьох солідних і гематологічних новоутвореннях людини. У своєму дослідженні I.S. Pagani та співавт. розробили новий метод для ідентифікації мутацій мтДНК у хворих на ХМЛ, які отримують терапію ІТК. Деякі соматичні мутації ідентифіковані як у зразках діагностики, так і ремісії, ймовірно, через персистенцію залишкових лейкемічних клітин. У цих попередніх даних зафіксовано, що виявлення соматичних мутацій мтДНК у пацієнтів з ХМЛ може бути корисним для моніторингу відповіді на терапію ІТК та для ліпшого відбору пацієнтів, які підходять для РБЛ [13].

Впровадження нових методів і можливість виявлення мішеней, відмінних від химерного транскрипту BCR-ABL1, може поліпшити діагностику хвороби. Постійне вдосконалення практики моніторингу НМЗХ ХМЛ дозволило би клініцистам обрати найкращий терапевтичний алгоритм і, зокрема, допомогти у відборі пацієнтів, яким показана відміна ІТК. Більш ефективний протокол моніторингу міг би знизити високий відсоток рецидивів у випадках РБЛ, у такий спосіб підвищивши ефективність лікування хвороби і подовживши тривалість життя осіб з ХМЛ.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Впровадження ІТК в лікуванні ХМЛ повністю революціонізувало ведення хворих, частині з них вдається досягти ГМВ і утримувати її в подальшому без лікування. Встановлено, що припинення терапії ІТК (при постійному частому

молекулярному моніторингу) є можливою і безпечною опцією у ретельно відібраних пацієнтів, які отримували лікування ІТК протягом щонайменше 3 років та досягли й підтримували ГМВ (MR ⩾4,0) протягом ⩾2 років.

Останніми роками досягнуто значних успіхів в опрацюванні методів моніторингу пацієнтів з ХМЛ під час терапії ІТК, а також після її припинення. Виявлення транскрипту BCR-ABL1 за допомогою RT-qPCR на сьогодні є методом золотого стандарту. Нещодавно були запропоновані деякі альтернативні стратегії моніторингу НМЗХ, засновані на виявленні інших молекулярних маркерів, відмінних від злиття BCR-ABL1. Такі підходи, як ідентифікація CD26+ ЛСК, експресії міРНК, мутацій мтДНК та інші, залишаються лише попередніми і потребують подальшого дослідження.

Отже, постійне вдосконалення практики моніторингу мінімальної залишкової хвороби при ХМЛ може дозволити клініцистам обрати найкращий терапевтичний алгоритм і точніше відбирати пацієнтів з ХМЛ, яким показана відміна ІТК. Чітко визначені прогностичні фактори, стандартизований молекулярний моніторинг і характеристика успішного припинення лікування в подальшому впроваджуватимуться як стандартний протокол лікування пацієнтів з ХМЛ в клінічній практиці.

Інформація щодо конфлікту інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Druker, B. J., Guilhot, F., O'Brien, S. G., Gathman, I., Kantarian, H., Gatterman, N., ... Larson, R. A. (2006). Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine, 355*(23), 2408–2417. doi: 10.1056/NEJMoa062867.

2. Gambacorti-Passerini, C., Antolini, L., Mahon, F. X., Guilhot, F., Deininger, M., Fava, C., ... Kim, D.-W. (2011). Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Journal of the National Cancer Institute, 103*(7), 553–561. doi: 10.1093/jnci/djr060.

3. Mahon, F. X., Rea, D., Guilhot, J., Guilhot, F., Huguet, F., Nicolini, F., ... Rousselot, P. (2010). Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncology, 11*, 1029–1035. doi:10.1016/S1470-2045(10)70233-3.

4. Hughes, T. P., & Ross, D. M. (2016). Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood, 128*, 17–23. doi: 10.1182/blood-2016-01-694265.

5. Rea, D., Nicolini, F. E., Tulliez, M., Guilhot, F., Guilhot, J., Guerci-Bresler, A., ... Mahon, F. X. (2017). Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood, 129*(7), 846–854. doi: 10.1182/blood2016-09-742205.

6. Soverini, S., De Benedittis, C., Mancini, M., & Martinelli, G. (2016). Best practices in chronic myeloid leukemia monitoring and management. *Oncologist, 21*(5), 626–633. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0337.

7. Rousselot, P., Huguet, F., Rea, D., Legros, L., Cayuela, J. M., Maarek, O., ... Mahon, F. X. (2007). Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood, 109*(1), 58–60. doi: 10.1182/blood-2006-03-011239.

8. Cross, N. C., Hochhaus, A., & Muller, M. C. (2015). Molecular monitoring of chronic myeloid leukemia: principles and interlaboratory standardization. *Annals of Hematology, 94*(2), 219–225. doi: 10.1007/s00277-015-2315-1.

9. Rousselot, P., Charbonnier, A., Cony-Makhoul, P., Agape, P., Nicolini, F. E., Varet, B., ... Mahon, F. X. (2014). Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *Journal of Clinical Oncology, 32*(5), 424–430. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5797.

10. Ureshino, H., Kamachi, K., Nishioka, A., Okamoto, S., Katsuya, H., Yoshimura, M., ... Kimura, S. (2021). Subsequent attempt tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia; a single institute experience. *Hematological Oncology, 39*(4), 549–557. doi: 10.1002/hon.2896.

11. Culen, M., Borsky, M., Nemethova, V., Razga, F., Smejkal, J., Jurcek, T., ... Racil, Z. (2016). Quantitative assessment of the CD26+ leukemic stem cell compartment in chronic myeloid leukemia: patient-subgroups, prognostic impact, and technical aspects. *Oncotarget, 7*(22), 33016–33024. doi: 10.18632/oncotarget.9108.

12. Ohyashiki, J. H., Ohtsuki, K., Mizoguchi, I., Yoshimoto, T., Katagiri, S., Umezu, T., & Ohyashiki, K. (2014). Downregulated microRNA-148b in circulating PBMCs in chronic myeloid leukemia patients with undetectable minimal residual disease: A possible biomarker to discontinue imatinib safely. *Drug Design, Development and Therapy, 8*, 1151–1159. doi: 10.2147/DDDT.S66812.

13. Pagani, I. S., Kok, C. H., Saunders, V. A., Van der Hoek, M. B., Heatley, S. L., Schwarer, A. P., ... Ross, D. M. (2017). A method for next-generation sequencing of paired diagnostic and remission samples to detect mitochondrial DNA mutations associated with leukemia. *Journal of Molecular Diagnostics, 19*(5), 711–721. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.009.

14. Heisterkamp, N., Stephenson, J. R., Groffen, J., Hansenet, P. F., de Klein, A., Bartram, C. R., & Grosveld, G. (1983). Localization of the c-ab1 oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature, 306*(5940), 239–242. doi: 10.1038/306239a0.

15. Quintás-Cardama, A., & Cortes, J. E. (2006). Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings, 81*(7), 973–988. doi: 10.4065/81.7.973.

16. Druker, B., Tamura, S., Buchdunger, E., Ohno, S., Segal, G. M., Fanning, S., ... Lydon, N. B. (1996). Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature Medicine, 2*(5), 561–566. doi: 10.1038/nm0596-561.

17. Holyoake, T. L., & Vetrie, D. (2017). The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. *Blood, 129*(12), 1595–1606. doi: 10.1182/blood2016-09-696013.

18. Milojkovic, D., Apperley, J. F., Gerrard, D., Ibrahim, A. R., Szydlo, R., Bua, M., ... Marin, D. (2012). Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood, 119*(8), 1838–1843. doi: 10.1182/blood-2011-10-383000.

19. Kantarjian, H. M., Giles, F., Gattermann, N., Bhalla, K., Alimena, G., Palandri, F., ... le Coutre, P. (2007). Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood, 110*(10), 3540–3546. doi: 10.1182/blood-2007-03-080689.

20. Shah, N. P., Kantarjian, H. M., Kim, D. W., Rea, D., Dorlhiac-Llacer, P. E., Milone, J. H., ... Hochhaus, A. (2008). Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology, 26*(19), 3204–3212. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9260.

21. Shah, N. P., Rousselot, P., Schiffer, C., Rea, D., Cortes, J. E., Milone, J., ... Saglio, G. (2016). Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *American Journal of Hematology, 91*(9), 869–874. doi: 10.1002/ajh.24423.

22. Cortes, J. E., Saglio, G., Kantarjian, H. M., Baccarani, M., Mayer, J., Boque, C., ... Hochhaus, A. (2016). Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib *versus* imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *Journal of Clinical Oncology, 34*(20), 2333–2340. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.

23. Hochhaus, A., Saglio, G., Hughes, T. P., Larson, R. A., Kim, D. W., Issaragrisil, S., ... Kantarjian, H. M. (2016). Longterm benefits and risks of frontline nilotinib *vs* imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia, 30*(5), 1044–1054. doi: 10.1038/leu.2016.5.

24. Cortes, J., Apperley, J., Lomaia, E., Moiraghi, B., Sutton, M. U., Pavlovsky, C., ... Deininger, M. (2021). Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: A randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood, 138*(21), 2042–2050. doi: 10.1182/blood.2021012082.

25. Réa, D., Mauro, M. J., Boquimpani, C., Minami, Y., Lomaia, E., Voloshin, S., ... Hochhaus, A. (2021). A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, *vs* bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood, 138*(21), 2031–2041. doi: 10.1182/blood.2020009984.

26. Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., Niederwieser, D., Saglio, G., Apperley, J., ... Hehlmann, R. (2009). Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology, 27*(35), 6041–6051. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779.

27. Etienne, G., Guilhot, J., Rea, D., Rigal-Huguet, F., Nicolini, F., Carbonnier, A., ... Mahon, F. X. (2017). Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology, 35*(3), 298–305. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2914.

28. Saussele, S., Richter, J., Guilhot, J., Gruber, F. X., Hjorth-Hansen, H., Almeida, A., ... Mahon, F. X. (2018). Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncology, 19*(6), 747–757. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.

29. Lee, S.-E., Choi, S. Y., Song, H.-Y., Kim, H.-Y., Kim, H.-S., ... Kim, D.-W. (2016). Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica, 101*(6), 717–723. doi: 10.3324/haematol.2015.139899.

30. Shah, N. P., Bhatia, R., Altman, J. K., Amaya, M., Begna, K. H., Berman, E., ... Gregory, K. (2024). Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 22*(1), 43–69. doi: 10.6004/jnccn.2024.0007.

31. Cross, N. C. P., White, H. E., Colomer, D., Ehrencrona, H., Gottardi, L., Foroni, E., ... Hochhaus, A. (2015). Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia, 29*(5), 999–1003. doi: 10.1038/leu.2015.29.

32. Cross, N. C. P., White, H. E., Evans, P. A. S., Hancock, J., Copland, M., Milojkovic, D., ... Mead, A. G. (2018). Consensus on BCR-ABL 1 reporting in chronic myeloid leukaemia in the UK. *British Journal of Hematology, 182*(6), 777–88. doi: 10.1111/bjh.15542.

33. Hughes, T., Deininger, M., Hochhaus, A., Branford, S., Radich, J., Kaeda, J., ... Goldman, J. M. (2006). Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood, 108*(1), 28–37. doi: 10.1182/blood-2006-01-0092.

34. Hamilton, A., Helgason, G. V., Schemionek, M., Zhang, B., Myssina, S., Allan, E. K., ... Holyoake, T. L. (2012). Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr-Abl kinase activity for their survival. *Blood, 119*(6), 1501–1510. doi: 10.1182/ blood-2010-12-326843.

35. Ilander, M., Olsson-Stromberg, U., Schlums, H., Guilhot, J., Brück, O., Lähteenmäki, H., ... Mustjoki, S. (2017). Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia, 31*(5), 1108–1116. doi: 10.1038/leu.2016.360.

36. Vey, N., Bourhis, J. H., Boissel, N., Bordessoule, D., Prebet, T., Charbonnier, A., ... Olive, D. (2012). A phase 1 trial of the anti-inhibitory KIR mAb IPH2101 for AML in complete remission. *Blood, 120*(22), 4317–4323. doi: 10.1182/blood-2012-06-437558.

37. Corbin, A. S., Agarwal, A., Loriaux, M., Cortes, J., Deininger, M. W., & Druker, B. J. (2011). Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *Journal of Clinical Investigation, 121*(1), 396–409. doi: 10.1172/JCI35721.

38. Chomel, J. C., & Turhan, A. G. (2011). Chronic myeloid leukemia stem cells in the era of targeted therapies: resistance, persistence and long-term dormancy. *Oncotarget, 2*(9), 713–27. doi: 10.18632/oncotarget.333 11.

39. Riether, C., Schürch, C. M., & Ochsenbein, A. F. (2015). Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system. *Cell Death and Differentiation, 22*(2), 187–198. doi: 10.1038/cdd.2014.89.

40. Bocchia, M., Sicuranza, A., Abruzzese, E., Iurlo, A., Sirianni, S., Gozzini, A., ... Raspadori, D. (2018). Residual Peripheral Blood CD26+ Leukemic Stem Cells in Chronic Myeloid Leukemia Patients During TKI Therapy and During Treatment-Free Remission. *Frontiers in Oncology, 30*(8), 194. doi: 10.3389/fonc.2018.00194.

41. Herrmann, H., Sadovnik, I., Cerny-Reiterer, S., Rülicke, T., Stefanzl, G., Willmann, M., ... Valent, P. (2014). Dipeptidylpeptidase IV (CD26) defines leukemic

stem cells (LSC) in chronic myeloid leukemia. *Blood, 123*(25), 3951–3962. doi: 10.1182/ blood-2013-10-536078.

42. Valent, P., Sadovnik, I., Ráčil, Z., Herrmann, H., Blatt, K., Cerny-Reiterer, S., ... Mayer, J. (2014). DPPIV (CD26) as a novel stem cell marker in Ph+ chronic myeloid leukemia. *European Journal of Clinical Investigation, 44*(12), 1239–1245. doi: 10.1111/eci.12368.

43. Jiang, X. (2014). Distinguishing CML LSCs from HSCs using CD26. *Blood, 123*(25), 3851–3852. doi: 10.1182/blood-2014-05-574293.

44. Warfvinge, R., Geironson, L., Sommarin, M. N. E., Lang, S., Karlsson, C., Roschupkina, T., ... Karlsson, G. (2017). Single-cell molecular analysis defines therapy response and immunophenotype of stem cell subpopulations in CML. *Blood, 129*(17), 2384–2394. doi: 10.1182/blood-2016-07-728873.

45. Ebian, H. F., Abdelnabi, A.-S. M., Abdelazem, A. S., Khamis, T., Fawzy, H. M. F., & Hussein, S. (2022). Peripheral blood CD26 positive leukemic stem cells as a possible diagnostic and prognostic marker in chronic myeloid leukemia. *Leukemia research reports, 17*, 100321. doi: 10.1016/j.lrr.2022.100321.

46. Galimberti, S., Grassi, S., Baratè, C., Guerrini, F., Ciabatti, E., Perutelli, F., ... Mattii, L. (2018). The polycomb BMI1 protein is co-expressed with CD26+ in leukemic stem cells of chronic myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology, 8*, 555. doi: 10.3389/fonc.2018.00555.

47. Ohyashiki, K., Umezu, T., Katagiri, S., Kobayashi, C., Azuma, K., Tauchi, T., ... Ohyashiki, J. H. (2016). Downregulation of plasma miR-215 in chronic myeloid leukemia patients with successful discontinuation of imatinib. *International Journal of Molecular Sciences, 17*(4), 570. doi: 10.3390/ijms17040570.

Prognostic factors for successful discontinuation of tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with chronic myeloid leukemia

N.Y. Tomashevska[1], K.B. Kotlyarchuk[2], O.S. Korolchuk[3], O.I. Boyko[2], Z.V. Maslyak[2]

[1]State Non-profit Enterprise «Danylo Halytsky National Medical University in Lviv», Ukraine

[2]State Institution «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Lviv, Ukraine

[3]Municipal Non-profit Enterprise «Lviv Territorial Medical Association «Clinical hospital of planned treatment, rehabilitation and palliative care», Ukraine

Summary. The purpose of the study was to analyse the literature to study current views on monitoring the results of treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia and to determine the criteria for successful discontinuation of therapy. ***Materials and methods.*** The study used analytical and bibliosemantic methods. The main publications describing the current principles of monitoring the response to treatment of patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia, searching for criteria for safe discontinuation of therapy after achieving a molecular response and predicting the likelihood of relapse after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors were analysed. We selected 47 primary sources that most fully reflect these views. ***Results and conclusions.*** Chronic myeloid leukaemia is defined by a unique molecular feature, the *BCR-ABL1* oncogene. Decades of research on the role of BCR-ABL1 kinase in the pathogenesis of chronic myeloid leukaemia have resulted in the development of highly effective therapeutic agents targeting the oncogenic kinase activity of BCR-ABL1. For many patients with chronic myeloid leukaemia, tyrosine kinase inhibitors have turned a previously fatal disease into a completely curable one and have shown long-term survival results. It has been established that approximately half of patients in long-term remission without treatment can maintain a molecular response without continuing therapy with tyrosine kinase inhibitors. However, little is known about whether treatment can be safely discontinued in the long term. Various clinical trials are investigating eligibility criteria for predicting safe discontinuation of imatinib or the second-generation tyrosine kinase inhibitors dasatinib or nilotinib. It remains unclear why some patients lose their molecular response shortly after discontinuation of therapy. Various hypotheses are being considered, including the state of the immune system and the persistence of residual leukaemic stem cells. Despite the remaining questions, the decision to continue or discontinue therapy, achieving molecular remission and maintaining remission without treatment has become a priority for clinicians treating patients with chronic myeloid leukaemia. For today, the identification of the BCR-ABL1 transcript is crucial for both the diagnosis of chronic myeloid leukaemia and the monitoring of minimal residual disease. The effectiveness of other monitoring methods based on RNA, DNA and protein analysis are also being tested. A better understanding of relapse mechanisms will allow us to develop prognostic factors and identify optimal candidates for successful therapy discontinuation.

Key words: chronic myelogenous leukemia; tyrosine kinase inhibitor; imatinib; molecular response; treatment-free remission.

Адреса для листування:
Томашевська Наталія Яремівна
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69
Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького»
E-mail: natalija.tomashevska@gmail.com

Correspondence:
Nataliya Tomashevska
State Non-profit Enterprise «Danylo Halytsky National Medical University in Lviv»
69 Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine
E-mail: natalija.tomashevska@gmail.com