



Отдаленные результаты таргетной терапии пациентов с хроническим миелолейкозом ингибиторами тирозинкиназ 1-й и 2-й линий

Высоцкая Л.Л. • Голенков А.К. • Трифонова Е.В. • Митина Т.А. • Катаева Е.В. • Черных Ю.Б.

Цель – оценка эффективности лечения ингибиторами тирозинкиназ 1-й и 2-й линий неселективной группы пациентов с хроническим миелолейкозом в реальной клинической практике по отдаленным результатам.

Материал и методы. В научную оценку включены отдаленные результаты проспективного одноцентрового сравнительного клинического исследования с использованием неселективного принципа формирования групп из 116 исследуемых больных хроническим миелолейкозом в различных фазах, получающих ингибитор тирозинкиназ 1-го поколения иматиниб, и из 44 пациентов, находящихся на терапии ингибитором тирозинкиназ 2-го поколения нилотинибом. Анализировали показатели общей выживаемости, беспрогрессивной выживаемости за период с апреля 2005 по

апрель 2013 г.; медиана наблюдения составила 128 месяцев.

Результаты. Медиана общей выживаемости 116 больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию иматинибом, исчисляемая методом Каплана – Мейера, составила 120 месяцев. У 44 пациентов в ранней хронической фазе 5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость отмечена в 93,2% случаев, 8-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 79,5%. У 44 пациентов в поздней хронической фазе 5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость была 95,5%, 8-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 72,7%. У 28 больных в фазе акселерации 5-летняя общая выживаемость составила 78,6%, 8-летняя общая выживаемость – 46%. Медиана общей выживаемости пациентов, находящихся на лечении нилотинибом,

не достигнута. В течение 78,6 месяца комплексного лечения препаратами общего цитостатического действия, ингибиторами тирозинкиназ 1-й (иматинибом) и 2-й (нилотинибом) линий общая выживаемость составила 100%.

Заключение. Включение больных хроническим миелолейкозом с резистентностью к иматинибу (рецидивом заболевания) либо непереносимостью иматиниба в программу лечения хронического миелолейкоза на первом этапе препаратами общего цитостатического действия, затем ингибиторами тирозинкиназ 1-й и 2-й линий существенно увеличивает общую выживаемость больных в клинической практике.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, нилотиниб, общая выживаемость.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-60-65

Ингибиторы тирозинкиназ являются препаратами молекулярно-направленного действия с высокой терапевтической эффективностью. Их применение позволяет достигнуть как качественных непосредственных результатов (полных цитогенетических ответов, полных молекулярных ответов), так и длительной общей выживаемости и выживаемости без прогрессии. Ежегодная частота прогрессирования больных хроническим миелолейкозом невелика и составляет к 18 месяцам при частичном цитогенетическом ответе 2%, при полном цитогенетическом ответе – 0,2%, при большом молекулярном ответе и снижении уровня транскрипта BCR/ABL более двух порядков – 0% [1, 2]. Бессобытийная выживаемость к 60 месяцам достигает 83%. У больных в фазе акселерации, получивших большой цитогенетический ответ

к 3 месяцам терапии иматинибом, общая выживаемость в течение 3 лет отмечена в 85% случаев. Общая выживаемость за 4-летний период составляет 39% [3, 4]. Вероятность развития рецидива/резистентности к 30 месяцам лечения иматинибом возрастает при меньшем уровне снижения порядков BCR/ABL: при снижении уровня транскрипта BCR/ABL на 1–2 порядка риск резистентности составляет 5%, менее 1 порядка – 83%. Через 5 лет прерывают лечение иматинибом 31% пациентов, 14% теряют установленный ответ или прогрессируют к 5 годам [5, 6]. Пациентов с хроническим миелолейкозом при развитии рецидива/резистентности к ингибиторам тирозинкиназ 1-й линии (иматинибу) переводят на ингибиторы тирозинкиназ 2-й линии. Выбор препарата 2-й линии зависит от фазы заболевания, факторов риска, наличия сопутствующих заболеваний.



В исследовании ENESTnd 6-летняя общая выживаемость больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получающих терапию нилотинибом 800 мг в сутки, составила 95,8% [7], по данным исследования 2101 – 78% [8].

Не зарегистрированный в настоящее время в России ингибитор тирозинкиназ 3-й линии понатиниб действует как на белок онкогена BCR-ABL, так и на его изоформы с мутацией T315I, вызывающие резистентность к лечению ингибиторами тирозинкиназ 1-й и 2-й линий у 10% больных хроническим миелолейкозом. Согласно данным ARIAD Pharma Reports, на фоне лечения понатинибом у 70% больных хроническим миелолейкозом с мутацией T315I достигается полный цитогенетический ответ, при этом у 52% – в фазе акселерации; у 31% в фазе бластного криза получен полный гематологический ответ [9].

Целью нашего исследования была оценка эффективности лечения ингибиторами тирозинкиназ 1-й и 2-й линий неселективной группы пациентов с хроническим миелолейкозом в реальной клинической практике по отдаленным результатам.

Материал и методы

В научную оценку включены результаты проспективного одноцентрового сравнительного клинического исследования с использованием неселективного принципа формирования групп из 116 исследуемых больных хроническим миелолейкозом в различных фазах: 44 пациента были в ранней хронической фазе, 44 – в поздней хронической фазе, 28 – в фазе акселерации [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Всем пациентам была назначена терапия иматинибом. Разделение больных по фазам заболевания осуществлялось в соответствии с рекомендациями ELN (European Leukemia Net). Длительность заболевания пациентов в ранней хронической фазе была не более 12 месяцев, в поздней – более 12 месяцев. Средний возраст пациентов был около 50 лет, распределение по полу – примерно одинаковым. До лечения иматинибом все пациенты с хроническим миелолейкозом получали другую терапию. Медиана предшествующего лечения гидроксикарбамидом у больных в ранней хронической фазе составляла 2,7 месяца, в поздней хронической фазе – 48 месяцев, в фазе акселерации у большинства больных – 18 месяцев. Стартовая доза иматиниба зависела от фазы заболевания: в хронической фазе она была 400 мг в сутки, в фазе акселерации – 600 мг в сутки. Коррекция дозы препарата осуществлялась в зависимости от результатов цитогенетического

Высоцкая Людмила Леонидовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 953 86 07. E-mail: nora.mila@yandex.ru

Голенков Анатолий Константинович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹
Трифорова Елена Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹

Митина Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹

Катаева Елена Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹

Черных Юлия Борисовна – науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

и молекулярно-генетического мониторинга каждые 6 и 3 месяца соответственно. Медиана наблюдения оказалась равной 128 месяцам.

Расчет общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования проведен за период с апреля 2005 по апрель 2013 г. В научный анализ включены 44 пациента с хроническим миелолейкозом, получающих нилотиниб в суточной дозе 800 мг: из них в хронической фазе – 33 (75%) пациента, в фазе акселерации – 11 (25%); мужчин было 17, женщин – 27. Медиана возраста составила 50 лет (от 26 до 73 лет). Медиана длительности заболевания до начала лечения ингибитором тирозинкиназ 1-й линии (иматиниб) равнялась 13,8 месяца (от 1,5 до 61 месяца), медиана предшествующего лечения до иматиниба – 44,3 месяца (от 6 до 103 месяцев). Основная часть (69,2%) пациентов были с гематологическим рецидивом и цитогенетической резистентностью (58,3%) к иматинибу (Ph-хромосома от 35 до 100%). С цитогенетическим рецидивом на фоне лечения иматинибом были 30,8%, с отсутствием молекулярного ответа при полном цитогенетическом ответе в течение 84 месяцев лечения иматинибом – 3,8%, с отсутствием полного гематологического ответа в течение первых 3 месяцев лечения иматинибом – 11,5% пациентов. Медиана длительности лечения нилотинибом составила 40,4 месяца (от 3 до 78,6 месяца).

Общую выживаемость определяли по методу Каплана – Мейера с использованием программ Statistica и Excel.

Результаты и обсуждение

Охват терапией ингибитором тирозинкиназ 1-й линии иматинибом к началу 2010 г. оказался 93,5% (общее количество больных хроническим миелолейкозом – 278, из них 260 получали иматиниб); к началу 2015 г. этот показатель уменьшился до 85% (препарат применяли у 350 из 413 пациентов). Снижение охвата терапией иматинибом связано с переводом больных хроническим миелолейкозом на 2-ю линию ингибиторов тирозинкиназ: к концу 2010 г. в регистре наблюдалось 7% (20 пациентов из 291), получающих ингибиторы тирозинкиназ 2-й линии. Соответственно, к 2015 г. охват терапией ингибиторами тирозинкиназ 2-й линии увеличился до 24% (101 из 413 больных получает нилотиниб и дазатиниб).

Проведенный анализ показал, что в целом по группе из 116 больных хроническим миелолейкозом, получающих лечение препаратами, не являющимися ингибиторами тирозинкиназ, на первом этапе циторедуктивной терапии,



и ингибитором тирозинкиназ 1-й линии иматинибом, медиана общей выживаемости составляет 120 месяцев. Отмечены достоверные различия в подгруппах поздней хронической фазы и фазы акселерации, причем у пациентов в фазе акселерации медиана общей выживаемости была 80 месяцев, а у больных в ранней хронической фазе она не достигнута [15]. Однако 5-летняя общая выживаемость в ранней хронической фазе составляла 94%. Семилетняя общая выживаемость пациентов в поздней хронической фазе была 70%, что представляется хорошим результатом для реальной практики (для сравнения: в клинических исследованиях этот же показатель был 85%).

Анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у 44 пациентов в ранней хронической фазе показал, что к 5 годам лечения иматинибом был жив 41 (93,2%) пациент (5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 93,2%). Причиной смерти 3 (6,8%) больных не была прогрессия хронического миелолейкоза. После 8 лет терапии иматинибом живы 35 (79,5%) больных. Из 44 пациентов умерли 9 (20,5%) человек, 5 (11,4%) из которых – по причине прогрессии заболевания (8-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 79,5%) (рис. 1). Проведенный нами анализ общей 5- и 8-летней выживаемости у 14 пациентов в ранней хронической фазе, получивших за первые 6 месяцев лечения иматиниб в сниженной средней дозе 200,5 мг в сутки, показал, что через 5 лет все 14 (100%) пациентов с 50% дефицитом дозы иматиниба в начале лечения были живы (5-летняя общая выживаемость равна 100%), через 8 лет 10 (71,4%) из 14 больных живы, 4 (28,6%) погибли (8-летняя общая выживаемость – 71,4%) (рис. 2) [16, 17, 18].

Анализ 5- и 8-летней общей и беспрогрессивной выживаемости у 44 пациентов в поздней хронической фазе выявил, что к 5 годам лечения иматинибом были живы 42 (95,5%) пациента (5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 95,5%). Погибли 2 (4,5%) больных: в 1 случае причиной смерти не была прогрессия хронического миелолейкоза, во 2-м случае причиной стала прогрессия до бластного криза. После 8 лет терапии иматинибом живы 32 (72,7%) больных (8-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость – 72,7%). Умерли из 44 пациентов 12 (27,3%), все – по причине прогрессии заболевания (рис. 3).

Из 28 пациентов в фазе акселерации к 5 годам лечения иматинибом были живы 22 (78,6%). Причиной смерти 6 (21,4%) больных послужила прогрессия до бластного криза. После 8 лет терапии иматинибом живы 13 (46%) больных, умерли

Рис. 1. Анализ общей 5- и 8-летней беспрогрессивной выживаемости у 44 пациентов в ранней хронической фазе хронического миелолейкоза, получающих иматиниб

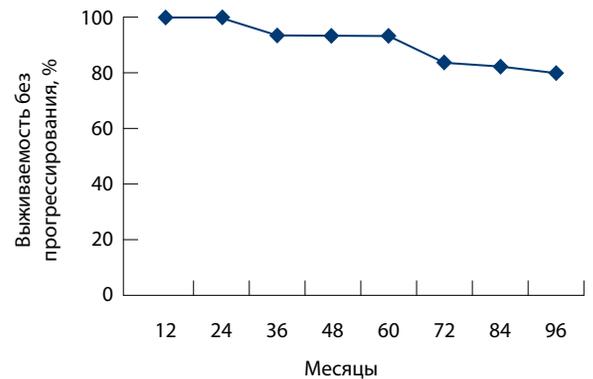


Рис. 2. Анализ общей 5- и 8-летней выживаемости у 14 пациентов в ранней хронической фазе хронического миелолейкоза, получивших за первые 6 месяцев лечения иматиниб в средней дозе 200,5 мг в сутки

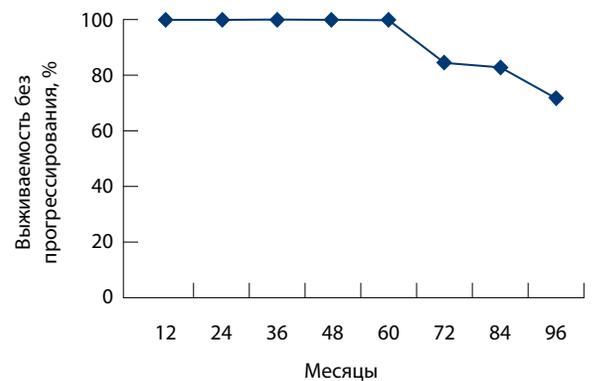


Рис. 3. Анализ общей 5- и 8-летней беспрогрессивной выживаемости у 44 пациентов в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза

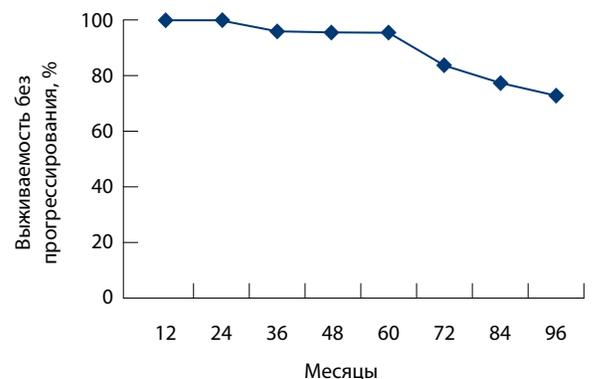
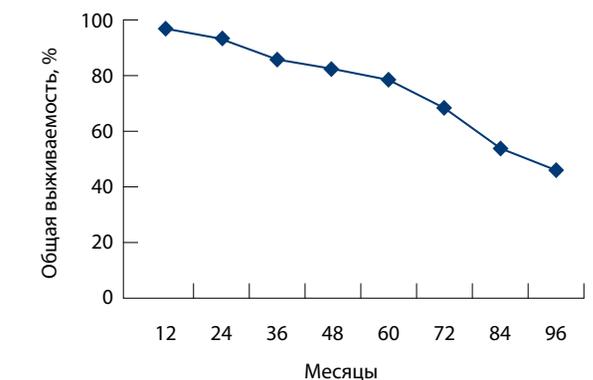


Рис. 4. Анализ общей 5- и 8-летней выживаемости у 28 пациентов в фазе акселерации хронического миелолейкоза



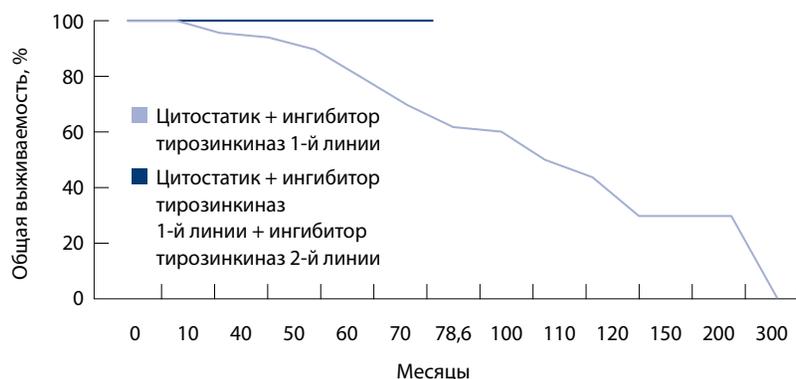


Рис. 5. Сравнительная характеристика общей выживаемости больных хроническим миелолейкозом при комплексном лечении препаратами: не ингибиторами тирозинкиназ, ингибитором тирозинкиназ 1-й линии иматинибом и ингибитором тирозинкиназ 2-й линии нилотинибом

15 (54%) вследствие прогрессии хронического миелолейкоза (рис. 4).

У пациентов с хроническим миелолейкозом с гематологическим рецидивом и цитогенетической резистентностью к иматинибу, переведенных на нилотиниб, был достигнут полный гематологический ответ через 3 месяца от начала лечения в 83% случаев. После 18 месяцев лечения нилотинибом в дозе 800 мг в сутки у больных хроническим миелолейкозом, резистентных к иматинибу, уровень достигнутых полных цитогенетических ответов составляет от 90 до 100%. Большой молекулярный ответ достигается к 18 месяцам терапии нилотинибом и составляет 75%, после 18 месяцев увеличивается до 100%, переходя

в полный молекулярный ответ [19]. В течение 78,6 месяца комплексного лечения препаратами общего цитостатического действия, ингибиторами тирозинкиназ 1-й (иматинибом) и 2-й (нилотинибом) линий общая выживаемость составила 100% (рис. 5).

Заключение

Проведенное проспективное клиническое исследование позволило определить отдаленные результаты эффективности ингибиторов тирозинкиназ 1-й и 2-й линий в лечении хронического миелолейкоза. Медиана общей выживаемости 116 больных хроническим миелолейкозом, получающих ингибитор тирозинкиназ 1-й линии (иматиниб), составила 120 месяцев. Нами показана высокая эффективность ингибитора тирозинкиназ 2-й линии (нилотиниба) в терапии резистентно-рецидивного хронического миелолейкоза: 100% общая выживаемость составила более 6 лет. Медиана общей выживаемости больных хроническим миелолейкозом на терапии нилотинибом еще не достигнута. Перевод пациентов с хроническим миелолейкозом с иматиниба на нилотиниб, обладающий большим терапевтическим ресурсом, может улучшить результаты лечения и позволит рассмотреть вопрос о прекращении терапии ингибиторами тирозинкиназ в персонифицированном порядке при достижении глубокого молекулярного ответа в рамках предположительно возможного излечения хронического миелолейкоза. ©

Литература

- Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Luthra R, Shan J, Giles F, Faderl S, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Rios MB, Kantarjian H. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2005;11(9):3425–32.
- Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, Baccarani M, Cortes J, Cross NC, Druker BJ, Gabert J, Grimwade D, Hehlmann R, Kamel-Reid S, Lipton JH, Longtine J, Martinelli G, Saglio G, Soverini S, Stock W, Goldman JM. 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.* 2006;108(1):28–37.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Smith TL, Rios MB, Shan J, Yang Y, Giles FJ, Thomas DA, Faderl S, Garcia-Manero G, Jeha S, Wierda H, Issa JP, Kornblau SM, Keating M, Resta D, Capdeville R, Talpaz M. Treatment of philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2002;8(7):2167–76.
- Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Müller MC, Kreil S, Merx K, Schwindel U, Schoch C, Hehlmann R, Hochhaus A. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer.* 2005;103(8):1659–69.
- Ross DM, Branford S, Moore S, Hughes TP. Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RQ-PCR for BCR-ABL. *Leukemia.* 2006;20(4):664–70.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408–17.
- Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Dorlhiac-Llacer PE, Etienne G, Clark RE, Flinn I, Nakamae H, Hochhaus A, Saglio G, Kantarjian HM, Donohue B, Deng W, Menssen HD, Hughes TP. Efficacy and safety of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of ENESTnd [abstract]. *Blood.* 2014;124(21):4541.
- Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Novick S, Gillis K, Fan X, Cortes J, Baccarani M, Kantarjian HM. 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.
9. ARIAD Pharma Reports Approval Of Iclusig In Canada – Quick Facts. Accessed: 4/6/2015 7:46 AM ET. Available from: <http://cml-stop.ru/>, <http://www.ariad.com>, <http://www.iclusig.com>
10. Vysotskaya L, Golenkov A, Trifonova E, Chernykh Y, Lutskaya T, Inyutkina N, Chucavina M. Efficacy of the expanded treatment program with imatinib mesylate in 109 patients with chronic myeloid leukemia (CML). *Haematologica*. 2007;92(Suppl 1):532. Abstr. 1496.
11. Высоцкая ЛЛ, Трифонова ЕВ, Голенков АК. Эффективность лечения хронического миелолейкоза Гливекком в широкой клинической практике. *Гематология и трансфузиология*. 2008;53(6):17–22.
12. Vysotskaya L, Golenkov A, Trifonova E, Chernykh Y, Lutskaya T. Clinical aspects of the expanded treatment program with imatinib mesylate in 132 patients with chronic myeloid leukemia. Abstract book of 19th International Congress on Anticancer Treatment. Paris, France, 5–8 February 2008. Paris; 2008. p. 289. Abstr. 26.
13. Голенков АК, Высоцкая ЛЛ, Трифонова ЕВ. Эффективность программы лечения хронического миелолейкоза Гливекком в широкой клинической практике. *Альманах клинической медицины*. 2008;18:9–13.
14. Голенков АК, Высоцкая ЛЛ, Трифонова ЕВ, Гуров АН. Организационные и клинические аспекты лечения хронического миелолейкоза Гливекком в широкой клинической практике. *Вестник гематологии*. 2008;4(4):29–32.
15. Голенков АК, Высоцкая ЛЛ, Трифонова ЕВ, Митина ТА, Луцкая ТД, Катаева ЕВ, Дудина ГА, Черных ЮБ, Буравцова ИВ, Гуров АН, Горенков РВ. Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике. *Онкогематология*. 2012;(3):17–21.
16. Golenkov AK, Vysotskaya LL, Tryphonova EV, Mytyna TA, Lutskaya TD, Chernyh UB, Kataeva EB, Dudina GA, Buravtsova IV. Cytogenetic response in correlation with imatinib median daily dose in non-selected patients with chronic myeloid leukemia (CML) receiving imatinib in routine practice. *ELN Frontiers Meeting 2012. Myeloid Neoplasms: Approaching cure*. Istanbul, Turkey, 9–11 November 2012. Abstr. 9. p. 10. Available from: http://www.leukemia-net.org/content/home/el_n_meetings/el_n_frontiers_meeting/e10295/infoboxContent10296/ELN_Abstracts_2012.pdf
17. Vysotskaya LL, Golenkov AK, Triphonova EV, Mitina EV, Lutskaya TD, Chernyh UB, Kataeva EB, Dudina GA. Intermittent imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia is the real basis of routine clinical practice. *Abstracts of ELN Frontiers Meeting 2014*. Berlin, Germany, 16–19 October 2014. p. 26. Abstract 29. Available from: http://www.leukemia-net.org/content/home/el_n_meetings/el_n_frontiers_meeting/e10501/infoboxContent10502/NORE1401ELNFrontiers2014AbstractbookletPP2.pdf
18. Vysotskaya L, Golenkov A, Tryphonova E, Mitina T, Lutskaya T, Chernyh Y, Kataeva E, Dudina G. Efficacy of intermittent imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia is the real basis of routine clinical practice. *36th EORTC-Pamm Meeting*. Marseille, France, 21–24 January 2015. *Bioguided Oncology*, 2015;33:111.
19. Высоцкая ЛЛ, Голенков АК, Трифонова ЕВ, Митина ТА, Луцкая ТД, Катаева ЕВ, Дудина ГА, Захаров СГ, Буравцова ИВ, Черных ЮБ, Белусов КА. Эффективность ингибитора тирозинкиназы второй линии в лечении маркерно-рецидивных/резистентных хронических миелолейкозов. В: *Материалы XXII конгресса «Человек и лекарство»*. Москва, Россия, 6–10 апреля 2015 г. М.; 2015. с. 30.
1. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Luthra R, Shan J, Giles F, Faderl S, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Rios MB, Kantarjian H. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*. 2005;11(9):3425–32.
2. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, Baccarani M, Cortes J, Cross NC, Druker BJ, Gabert J, Grimwade D, Hehlmann R, Kamel-Reid S, Lipton JH, Longtine J, Martinelli G, Saglio G, Soverini S, Stock W, Goldman JM. 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*. 2006;108(1):28–37.
3. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Smith TL, Rios MB, Shan J, Yang Y, Giles FJ, Thomas DA, Faderl S, Garcia-Manero G, Jeha S, Wierda W, Issa JP, Kornblau SM, Keating M, Resta D, Capdeville R, Talpaz M. Treatment of Philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*. 2002;8(7):2167–76.
4. Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Müller MC, Kreil S, Merx K, Schwindel U, Schoch C, Hehlmann R, Hochhaus A. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer*. 2005;103(8):1659–69.
5. Ross DM, Branford S, Moore S, Hughes TP. Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RQ-PCR for BCR-ABL. *Leukemia*. 2006;20(4):664–70.
6. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gathmann JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408–17.
7. Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Dorlhiac-Llacer PE, Etienne G, Clark RE, Flinn I, Nakamae H, Hochhaus A, Saglio G, Kantarjian HM, Donohue B, Deng W, Menssen HD, Hughes TP. Efficacy and safety of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of ENESTnd [abstract]. *Blood*. 2014;124(21):4541.
8. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Novick S, Gillis K, Fan X, Cortes J, Baccarani M, Kantarjian HM. 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.
9. ARIAD Pharma Reports Approval Of Iclusig In Canada – Quick Facts. Accessed: 4/6/2015 7:46 AM ET. Available from: <http://cml-stop.ru/>, <http://www.ariad.com>, <http://www.iclusig.com>
10. Vysotskaya L, Golenkov A, Trifonova E, Chernykh Y, Lutskaya T, Inyutkina N, Chucavina M. Efficacy of the expanded treatment program with imatinib mesylate in 109 patients with chronic myeloid leukemia (CML). *Haematologica*. 2007;92(Suppl. 1):532. Abstr. 1496.
11. Vysotskaya LL, Trifonova EV, Golenkov AK. Эффективность лечения хронического миелолейкоза Гливекком в широкой клинической практике [Efficacy of Glivec in the treatment of chronic myeloid leukemia in routine clinical practice]. *Гематология и трансфузиология*. 2008;53(6):17–22 (in Russian).
12. Vysotskaya L, Golenkov A, Trifonova E, Chernykh Y, Lutskaya T. Clinical aspects of the expanded treatment program with imatinib mesylate in 132 patients with chronic myeloid leukemia. Abstract book of 19th International Congress on Anticancer Treatment. Paris, France, 5–8 February 2008. Paris; 2008. p. 289. Abstr. 26.



13. Golenkov AK, Vysotskaya LL, Trifonova EV. Effektivnost' programmy lecheniya khronicheskogo mieloleukoza Glivekom v shirokoy klinicheskoy praktike [Efficacy of the Glivec-based treatment program for chronic myeloid leukemia in routine clinical practice]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2008;18:9–13 (in Russian).
14. Golenkov AK, Vysotskaya LL, Trifonova EV, Gurov AN. Organizatsionnye i klinicheskie aspekty lecheniya khronicheskogo mieloleukoza Glivekom v shirokoy klinicheskoy praktike [Organizational and clinical aspects of treatment of chronic myeloid leukemia with Glivec in routine clinical practice]. *Vestnik gematologii*. 2008;4(4):29–32 (in Russian).
15. Golenkov AK, Vysotskaya LL, Trifonova EV, Mitina TA, Lutsкая TD, Kataeva EV, Dudina GA, Chernykh YuB, Buravtsova IV, Gurov AN, Golenkov RV. Effektivnost' lecheniya bol'nykh khronicheskimi mieloleukozom imatinibom v shirokoy klinicheskoy praktike [Treatment efficacy of chronic myeloid leukemia with imatinib in clinical practice]. *Onkogematologiya*. 2012;(3):17–21 (in Russian).
16. Golenkov AK, Vysotskaya LL, Tryphonova EV, Mytyna TA, Lutsкая TD, Chernykh UB, Kataeva EB, Dudina GA, Buravtsova IV. Cytogenetic response in correlation with imatinib median daily dose in non-selected patients with chronic myeloid leukemia (CML) receiving imatinib in routine practice. *ELN Frontiers Meeting 2012. Myeloid Neoplasms: Approaching cure*. Istanbul, Turkey, 9–11 November 2012. Abstr. 9. p. 10. Available from: http://www.leukemia-net.org/content/home/el_n_meetings/el_n_frontiers_meeting/e10295/infoboxContent10296/ELN_Abstracts_2012.pdf
17. Vysotskaya LL, Golenkov AK, Triphonova EV, Mitina EV, Lutsкая TD, Chernykh UB, Kataeva EB, Dudina GA. Intermittent imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia is the real basis of routine clinical practice. *Abstracts of ELN Frontiers Meeting 2014*. Berlin, Germany, 16–19 October 2014. p. 26. Abstract 29. Available from: http://www.leukemia-net.org/content/home/el_n_meetings/el_n_frontiers_meeting/e10501/infoboxContent10502/NORE1401ELN-Frontiers2014AbstractbookletPP2.pdf
18. Vysotskaya L, Golenkov A, Tryphonova E, Mitina T, Lutsкая T, Chernykh Y, Kataeva E, Dudina G. Efficacy of intermittent imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia is the real basis of routine clinical practice. 36th EORTC-Pamm Meeting. Marseille, France, 21–24 January 2015. *Bioguided Oncology*, 2015;33:111.
19. Vysotskaya LL, Golenkov AK, Trifonova EV, Mitina TA, Lutsкая TD, Kataeva EV, Dudina GA, Zakharov SG, Buravtsova IV, Chernykh YuB, Belousov KA. Effektivnost' inhibitora tirozinkinaz vtoroy linii v lechenii markerno-retsidivnykh/rezistentnykh khronicheskikh mieloleukozov [Efficacy of a second-line tyrosine kinase inhibitor in the treatment of marker-relapsing / resistant chronic myeloid leukemias]. In: *Materials of the XXII congress "The man and the drug"*. Moscow, Russia, 6–10 April 2015. Moscow; 2015. p. 30 (in Russian).

Long-term results of target therapy with first- and second-line tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia

Vysotskaya L.L. • Golenkov A.K. • Trifonova E.V. • Mitina T.A. • Kataeva E.V. • Chernykh Yu.B.

Aim: To assess long-term efficacy of first- and second-line tyrosine kinase inhibitors in non-selected patients with chronic myeloid leukemia in a real-life clinical setting.

Materials and methods: The assessment is based on long-term results of a prospective single center comparative clinical trial that was based on non-selected groups of 116 patients with various stages of chronic myeloid leukemia being treated with a first generation tyrosine kinase inhibitor imatinib, and of 44 patients being treated with a second generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib. We analyzed all-cause mortality, progression-free survival from April 2005 to April 2013, with a median of the follow-up of 128 months.

Results: In 116 patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib, the Kaplan-Meier survival estimate was 120 months. In 44 patients at an early chronic phase, 5-year overall survival and progression-free survival was 93.2% and 8-year overall and progression-free survival was 79.5%.

In 44 patients at a late chronic stage, 5-year overall and progression-free survival was 95.5%, 8-year overall and progression-free survival, 72.7%. In 28 patients at acceleration phase, 5-years overall survival was 78.6% and 8-year overall survival, 46%. Median of overall survival in patients treated with nilotinib was not reached. During 78.6 months of combination treatment with cytotoxic agents, tyrosine kinase inhibitors of the first (imatinib) and second line (nilotinib), overall survival was 100%.

Conclusion: In clinical practice, inclusion of patients with chronic myeloid leukemia and imatinib resistance (disease relapse) or imatinib intolerance into the treatment program with frontline therapy with general cytotoxic agents and thereafter with first- and second-line tyrosine kinase inhibitors significantly improves overall survival.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, nilotinib, total survival.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-60-65

Vysotskaya Lyudmila Leonidovna – PhD, Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

✉ 61/2-9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 953 86 07. E-mail: nora.mila@yandex.ru

Golenkov Anatoliy Konstantinovich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

Trifonova Elena Viktorovna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

Mitina Tat'yana Alekseevna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

Kataeva Elena Vasil'evna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

Chernykh Yuliya Borisovna – Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immune Therapy¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation