



МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Факторы сохранения молекулярной ремиссии после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хроническим миелолейкозом: результаты нерандомизированного проспективного клинического исследования

Factors for Sustaining Molecular Remission after Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: Results of Non-Randomized Prospective Clinical Trial

О.А. Шухов, А.Н. Петрова, Е.Ю. Челышева,
А.В. Быкова, И.С. Немченко, А.Г. Туркина

OA Shukhov, AN Petrova, EYu Chelysheva,
AV Bykova, IS Nemchenko, AG Turkina

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить влияние различных клинических и биологических факторов на сохранение молекулярной ремиссии после отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) со стабильным глубоким молекулярным ответом (МО).

Материалы и методы. С 2015 по 2019 г. в проспективное многоцентровое исследование по оценке стабильности молекулярной ремиссии после прекращения приема ИТК включено 98 пациентов с ХМЛ. В исследование включали пациентов в хронической фазе ХМЛ, с длительностью терапии ИТК ≥ 3 лет и стабильным глубоким МО ($\leq \text{MO4}$; $\text{BCR-ABL} < 0,01\%$) в течение по крайней мере 2 лет. Молекулярный мониторинг проводили ежемесячно в течение первых 6 мес. после отмены ИТК, каждые 2 мес. в течение 0,5–1 года и каждые 3 мес. после 1 года наблюдения. Возобновление лечения требовалось в случае потери большого МО ($\text{BCR-ABL} > 0,1\%$).

Результаты. 3-летняя выживаемость без молекулярного рецидива составила 51 % (95%-й доверительный интервал 41–61 %) во всей группе, 25 % у пациентов с неудачной попыткой отмены терапии в анамнезе и 53 % у пациентов, прекративших прием ИТК впервые. По результатам однофакторного анализа статистически значимыми оказались следующие факторы: длительность глубокого МО, длительность терапии и глубина МО. Показано, что длительность терапии ИТК, а не длительность глубокого МО имеет независимое прогностическое значение для российской популяции пациентов с ХМЛ. Не выявлено статистически значимых различий в 3-летней выживаемости без молекулярного рецидива в группах пациентов, получавших только иматиниб (55 %), по сравнению с пациентами, получавшими ИТК 2-го поколения (ИТК2) в первую (70 %; $p = 0,26$) и вторую линии лечения (39 %; $p = 0,09$). Тем не менее длительность терапии у пациентов, получавших ИТК2 в каче-

ABSTRACT

Aim. To study the impact of different clinical and biological factors on sustaining molecular remission after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors (TKI) therapy in chronic myeloid leukemia (CML) patients with a stable deep molecular response (MR).

Materials & Methods. The prospective multi-center trial on molecular remission sustainability after TKIs withdrawal, held from 2015 to 2019, enrolled 98 CML patients. The trial included patients with chronic phase CML treated with TKIs at least during 3 years and having a stable deep MR ($\leq \text{MO4}$; $\text{BCR-ABL} < 0.01\%$) during at least 2 years. Molecular monitoring was carried out every month during first 6 months after TKIs withdrawal, every 2 months during 0.5–1 year, and every 3 months after 1-year follow-up. In case of the loss of major MR ($\text{BCR-ABL} > 0.1\%$) therapy was reinitiated.

Results. Three-year molecular relapse-free survival was 51 % (95% confidence interval 41–61 %) in all patients, 25 % in patients with the failure of prior treatment discontinuation, and 53 % in patients who discontinued TKI therapy for the first time. According to univariate analysis, the following factors proved to be significant: persistence of deep MR, duration of therapy, and depth of MR. It was shown that TKI therapy duration, but not deep MR persistence, has independent prognostic value for the Russian population of CML patients. No significant differences were identified in 3-year molecular relapse-free survival in the groups of patients treated only with imatinib (55 %) compared with patients who received 2nd generation TKI (TKI2) as first-line (70 %; $p = 0.26$) and second-line (39 %; $p = 0.09$) therapy. However, duration of therapy in patients treated with TKI2 as first-line therapy was more than twice as short as in patients treated with imatinib as first-line therapy (median 41.5 vs. 96.4 months, respectively; $p < 0.0001$).

Conclusion. Longer therapy duration and MR depth ($\leq \text{MO4.5}$) before TKI withdrawal raise the probability of sus-

стве первой линии, была более чем в 2 раза меньше, чем у пациентов, получавших иматиниб в первой линии (медиана 41,5 vs 96,4 мес. соответственно; $p < 0,0001$).

Заключение. Более длительная продолжительность лечения и глубина МО ($\leq$ МО4.5) до отмены ИТК увеличивают вероятность сохранения ремиссии без лечения. Наше исследование показало, что выживаемость без молекулярного рецидива значимо не увеличивается при применении ИТК2 в первой линии по сравнению с иматинибом. Тем не менее терапия ИТК2 в качестве первой линии позволяет сократить вдвое длительность лечения, необходимого для достижения сопоставимых показателей выживаемости без молекулярного рецидива по сравнению с иматинибом.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, глубокий молекулярный ответ, ремиссия без лечения.

Получено: 30 июля 2020 г.

Принято в печать: 1 декабря 2020 г.

Для переписки: Олег Александрович Шухов, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-16-36, +7(985)2871269; e-mail: shuhov@list.ru

Для переписки: Шухов О.А., Петрова А.Н., Чельшева Е.Ю. и др. Факторы сохранения молекулярной ремиссии после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хроническим миелолейкозом: результаты нерандомизированного проспективного клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):1–12.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-1-12

taining off-treatment remission. The study showed that molecular relapse-free survival does not significantly increase with the use of TKI2 as first-line treatment compared to imatinib. Nevertheless, TKI2 as first-line treatment enables to halve the duration of therapy needed to achieve comparable molecular relapse-free survival, as compared with imatinib.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, deep molecular response, off-treatment remission.

Received: July 30, 2020

Accepted: December 1, 2020

For correspondence: Oleg Aleksandrovich Shukhov, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-16-36, +7(985)287-12-69; e-mail: shuhov@list.ru

For citation: Shukhov OA, Petrova AN, Chelysheva EYu, et al. Factors for Sustaining Molecular Remission after Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: Results of Non-Randomized Prospective Clinical Trial. Clinical oncohematology. 2021;14(1):1–12. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-1-12

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является одним из немногих опухолевых заболеваний, патогенез которого критически зависит от одной генетической перестройки. Филадельфийская хромосома t(9;22)(q34;q11) приводит к слиянию регуляторного домена BCR с ферментативным доменом ABL, в результате чего возникает BCR-ABL-тирозинкиназа с аберрантной активностью. Эта активированная киназа управляет множеством сигнальных путей, ведущих к увеличению пролиферации и нестабильности генома, а также блоком апоптоза [1]. Геномная нестабильность является ключевой особенностью ХМЛ. До появления клинической доступности ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) приобретение дополнительных генетических поломок было связано с резистентностью к лечению и прогрессированием заболевания [2]. Хроническая фаза (ХФ) обычно длилась 3–5 лет, а после перехода в фазу акселерации (ФА) или бластного криза (БК) продолжительность жизни пациентов чрезвычайно сокращалась [3].

В 2000-е годы иматиниб был первым ИТК, который вошел в рутинную клиническую практику. Иматиниб снижает частоту прогрессирования до ФА или БК до примерно 5–10 % [4]. Практически все летальные исходы, связанные с ХМЛ, происходят после прогресси-

рования в ФА или БК. Иматиниб снизил риск смерти от ХМЛ настолько, что в настоящее время у пациентов в ХФ влияние на общую выживаемость таких факторов, как возраст и сопутствующие заболевания, больше, чем у традиционных факторов риска, связанных с лейкозом [5]. Впоследствии для терапии ХМЛ были разработаны ИТК 2-го поколения (нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб) и ИТК 3-го поколения (понатиниб). В целом новые, более мощные ингибиторы вызывают более глубокие и более ранние ответы при использовании как в первой линии, так и при резистентности к иматинибу или его непереносимости [6–8]. Тем не менее, как было показано в исследовании IRIS [9] у пациентов, получавших иматиниб, 10-летняя общая выживаемость составила 83,3 %, что уже было огромным достижением в лечении ХМЛ. При этом нужно учитывать, что у большинства пациентов с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью в этом исследовании удалось добиться оптимального ответа при переходе на ИТК следующих поколений. Таким образом, практически невозможно объективно продемонстрировать преимущество в выживаемости после переключения на ИТК 2-го (ИТК2) и 3-го поколений.

В первые годы терапии ИТК парадигма лечения заключалась в том, чтобы не допустить прогрессирования ХМЛ за пределы ХФ, а пожизненная терапия иматинибом поддерживала стабильный минимальный или неопределяемый уровень остаточной болезни [10].

Большинство пациентов, получающих ИТК, достигают полного цитогенетического ответа, что требует более чувствительного мониторинга с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени для количественного определения более глубокого уровня ответа. Типичные варианты транскрипта BCR-ABL (e13a2 и e14a2) обнаруживаются примерно у 98 % пациентов с ХМЛ [11], что дает возможность проводить мониторинг BCR-ABL по Международной шкале (IS) [12]. Большой молекулярный ответ (БМО) определяется как отношение мРНК BCR-ABL к контрольному транскрипту в периферической крови на уровне не более 0,1 %. Данные исследования IRIS показали, что достижение БМО практически полностью предотвращает прогрессирование до ФА и БК. При длительной терапии ИТК могут быть достигнуты более глубокие уровни молекулярного ответа (МО), в т. ч. и неопределяемые методом ОТ-ПЦР в реальном времени [13]. Обычная ОТ-ПЦР в реальном времени имеет предел обнаружения около 0,01–0,001 % для BCR-ABL (определяется как МО4–МО5) [14, 15]. Уровень молекулярного ответа МО4.5 отмечается через 5 лет примерно у 30–50 % пациентов, получающих иматиниб [6, 7, 16], и примерно у 40–60 % пациентов, получающих ИТК2 [6, 7].

В 2007 г. французская группа по изучению ХМЛ опубликовала серию случаев у 12 пациентов с неопределяемым уровнем BCR-ABL в течение 2 лет и более, которые прекратили лечение иматинибом [17]. У половины больных развился ранний молекулярный рецидив и была возобновлена терапия иматинибом, тогда как остальные участники сохраняли неопределяемый уровень BCR-ABL. Это пилотное испытание послужило толчком к началу проспективных клинических исследований по прекращению терапии иматинибом в попытке изучить возможности такого подхода у тщательно отобранных для этого пациентов.

В течение десятилетия многочисленные исследования у тысяч пациентов подтвердили первоначальное наблюдение о том, что около половины могут безопасно прекратить лечение. Цель лечения ХМЛ сместилась с достижения стойкой молекулярной ремиссии при сохраняющейся пожизненной терапии до ремиссии без лечения (РБЛ), с преимуществами в виде улучшения качества жизни, снижения затрат на лечение и избавления от отдаленных проявлений токсичности. В 2017 г. международные рекомендации по лечению ХМЛ уже включали в себя набор правил по ведению пациентов с РБЛ вне рамок клинических исследований [18, 19]. В этих рекомендациях регламентируются как общие требования для обеспечения безопасного ведения РБЛ, так и критерии отбора пациентов [20]. Врачи, непосредственно участвующие в лечении ХМЛ, должны быть достаточно хорошо информированы, чтобы помочь пациенту в процессе принятия решения о прекращении терапии ИТК и обеспечить минимизацию рисков, связанных с этим. Учитывая большой накопленный опыт различных исследовательских групп, одной из ключевых задач становится обобщение результатов исследований в контексте поиска предикторов исхода после прекращения терапии и разработки стратегий, позволяющих большему числу больных с ХМЛ достичь РБЛ.

В период с 2015 по 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ проводилось проспективное многоцентровое исследование по оценке стабильности молекулярной ремиссии после прекращения приема ИТК больными ХМЛ. Данное исследование было поддержано Министерством здравоохранения РФ в рамках клинической апробации «Метод наблюдения за больными хроническим миелолейкозом с глубокой молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования». В настоящей статье проведен анализ возможных предикторов сохранения молекулярной ремиссии после отмены ИТК в российской популяции пациентов с ХМЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование

В исследование включали пациентов, соответствовавших следующим критериям:

- больные ХМЛ в хронической фазе старше 18 лет;
- общая длительность терапии ИТК перед включением в исследование не менее 3 лет;
- длительность глубокого МО (BCR-ABL < 0,01 %) не менее 2 лет;
- подтверждение глубокого МО по меньшей мере тремя результатами ПЦР в течение 1 года ($\pm$ 2 мес.) перед отменой ИТК;
- пациенты с предшествующей неудачной попыткой отмены терапии, а также пациенты с неудачей терапии иматинибом в анамнезе могли быть включены в исследование.

Дизайн исследования

Открытое проспективное нерандомизированное исследование по отмене терапии ИТК у пациентов с Ph-позитивным ХМЛ и стабильным глубоким МО. Стабильным глубоким МО считали уровень относительной экспрессии гена *BCR-ABL* < 0,01 % по IS, подтвержденный как минимум 3 исследованиями за год до отмены ИТК. Всем пациентам после прекращения терапии выполнялся регулярный мониторинг остаточной болезни (количественное определение относительной экспрессии гена *BCR-ABL*) методом ОТ-ПЦР в реальном времени в образцах периферической крови. Первые 6 мес. наблюдения после отмены ИТК молекулярный мониторинг проводился ежемесячно, с 6 мес. до 1 года каждые 2 мес. и 1 раз в 3 мес. после 1 года наблюдения (рис. 1). Молекулярным рецидивом считали однократную потерю БМО (уровень *BCR-ABL* $\geq$ 0,1 %).

Основные оцениваемые показатели

Первичным оцениваемым показателем была выживаемость без молекулярного рецидива, рассчитанная по результатам измерения сроков жизни от даты отмены ИТК до даты потери БМО. Цензурирование проводилось по дате последнего молекулярного анализа. Оценка факторов, связанных с сохранением БМО, а также качества жизни пациентов после

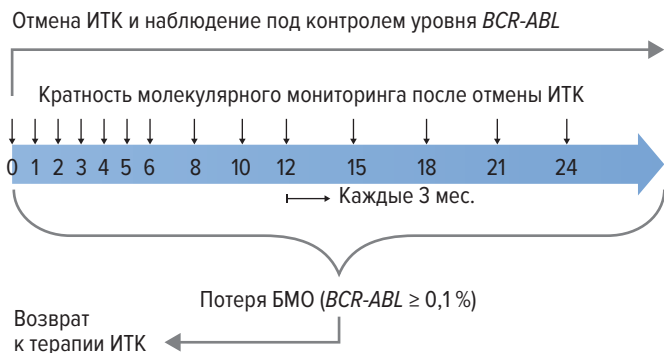


Рис. 1. Дизайн исследования

БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 1. Study design

БМО — major molecular response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

прекращения терапии ИТК была выбрана в качестве вторичной конечной точки в исследовании.

Статистический анализ

При анализе результатов и исходов отмены терапии ИТК использовали методы описательной статистики и событийного анализа. Оценка выживаемости осуществлялась методом Каплана—Мейера. Сравнительный анализ выживаемости проводился с использованием лог-рангового критерия для категориальных переменных и с помощью регрессии Кокса для непрерывных переменных. Многофакторный анализ проводился с применением регрессионного анализа Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Характеристика пациентов

В исследование включено 98 пациентов. У 8 из 98 пациентов до включения в исследование была как минимум одна неудачная попытка отмены терапии ИТК в анамнезе. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

На момент отмены 31 пациент получал терапию ИТК2 (2 — дазатиниб, 29 — нилотиниб). В качестве второй линии терапии ИТК2 получал 21 пациент (1 — дазатиниб, 20 — нилотиниб), при этом причиной перехода на вторую линию у 10 (48 %) пациентов была неудача терапии иматинибом. Определение уровня молекулярного ответа проводилось в соответствии с критериями IS (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана времени наблюдения после прекращения терапии на момент проведения анализа составила 40 мес. (диапазон 28–57 мес.). Потеря БМО после отмены терапии была зафиксирована у 48 (49 %) пациентов. Ни один пациент не возобновил терапию и не умер до потери БМО. 3-летняя выживаемость без молекулярного рецидива составила 51 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 41–61 %) во всей группе, 25 % у пациентов с неудачной попыткой отмены терапии в анамнезе и 53 % у пациентов, прекра-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель	Значение
Всего больных, <i>n</i>	98
Медиана (диапазон) возраста на момент отмены ИТК, лет	46 (22–80)
Мужской пол, %	50
Медиана (диапазон) длительности терапии ИТК до отмены, годы	8,3 (3–16,2)
Группы риска по Sokal на момент постановки диагноза, <i>n</i> (%)	
Низкий	59 (60,2)
Промежуточный	25 (25,5)
Высокий	10 (10,2)
Нет данных	4 (4,1)
Группы риска ELTS на момент постановки диагноза, <i>n</i> (%)	
Низкий	87 (88,8)
Промежуточный	5 (5,1)
Высокий	2 (2,0)
Нет данных	4 (4,1)
Терапия ИТК на момент отмены, <i>n</i> (%)	
Иматиниб, 1-я линия терапии	67 (68,4)
ИТК2, 1-я линия терапии	10 (10,2)
ИТК2, 2-я линия терапии	21 (21,4)
Глубина молекулярного ответа перед отменой ИТК, <i>n</i> (%)	
МО4	10 (10,2)
МО4.5	59 (60,2)
МО5	29 (29,6)

ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ИТК2 — ингибиторы тирозинкиназ 2-го поколения; МО — молекулярный ответ.

Таблица 2. Критерии большого и глубокого молекулярных ответов при терапии ИТК

Ответ	Критерии
БМО (МО3)	Соотношение <i>BCR-ABL/ABL</i> $\leq 0,1$ и $> 0,01$ % по IS
Глубокий МО	
МО4	Соотношение <i>BCR-ABL/ABL</i> $\leq 0,01$ и $> 0,0032$ % по IS или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL</i> при количестве <i>ABL</i> $\geq 10\,000$ копий
МО4.5	Соотношение <i>BCR-ABL/ABL</i> $\leq 0,0032$ и $> 0,001$ % по IS или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL</i> при количестве <i>ABL</i> $\geq 32\,000$ копий
МО5	Соотношение <i>BCR-ABL/ABL</i> $\leq 0,001$ % по IS или неопределяемый уровень <i>BCR-ABL</i> при количестве <i>ABL</i> $\geq 100\,000$ копий

IS — Международная шкала; БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; МО — молекулярный ответ.

тивших прием ИТК впервые ($p = 0,11$) (рис. 2). У всех пациентов после молекулярного рецидива была возобновлена терапия ИТК и восстановился большой и глубокий МО.

Динамика молекулярного ответа после отмены ИТК

Потеря БМО была зарегистрирована у 48 пациентов, 71 % всех рецидивов пришелся на период со 2-го по 4-й месяц после отмены ИТК (рис. 3). Медиана времени до потери БМО составила 3 мес.

Для более четко понимания, как именно изменяется вероятность молекулярного рецидива с увеличением времени после отмены ИТК, проведен

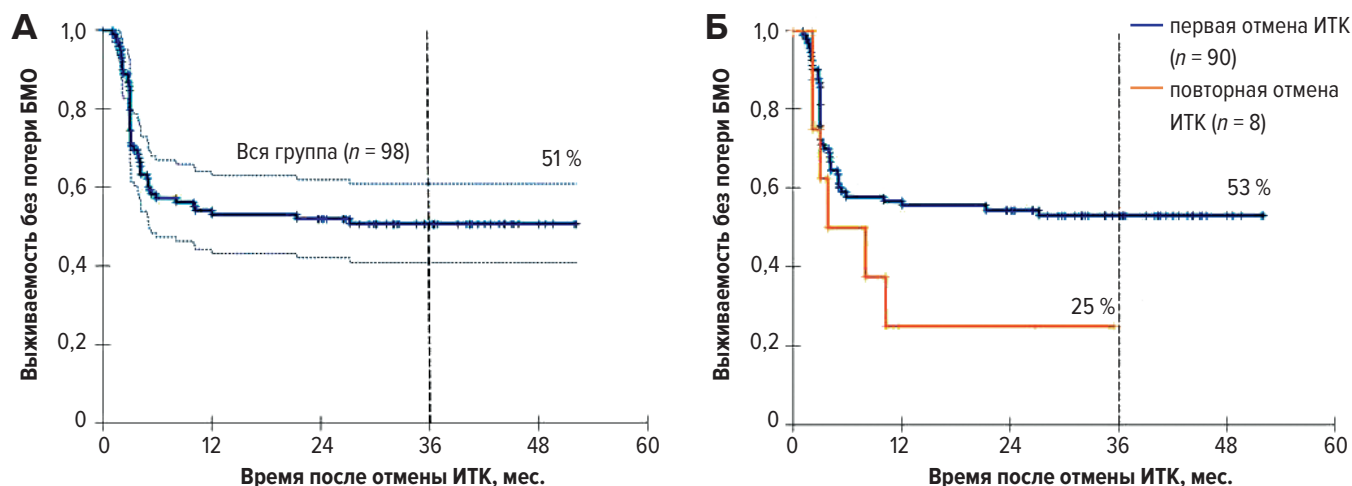


Рис. 2. 3-летняя выживаемость без молекулярного рецидива (А) во всей группе (с 95% ДИ), (Б) у впервые прекративших прием ИТК пациентов и в группе с неудачной отменой ИТК в анамнезе
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 2. 3-year molecular relapse-free survival (A) in all patients (with 95% CI), (B) in patients who discontinued TKI therapy for the first time and in patients with the failure of prior treatment discontinuation
95% ДИ — 95% confidence interval; БМО — major molecular response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

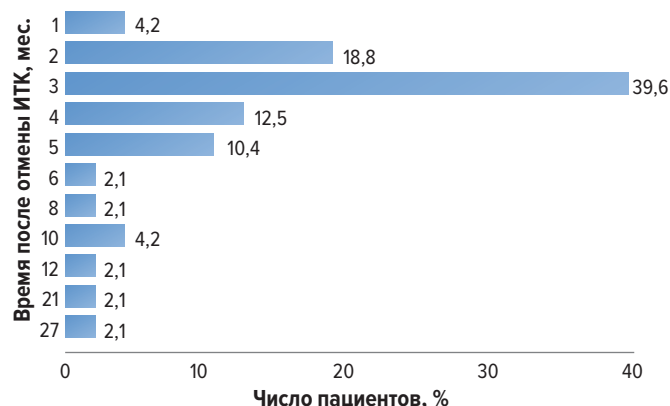


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от сроков наблюдения без терапии, на которых произошла потеря БМО
БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 3. Distribution of patients due to the period of off-treatment follow-up when the loss of MMR was observed
БМО — major molecular response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

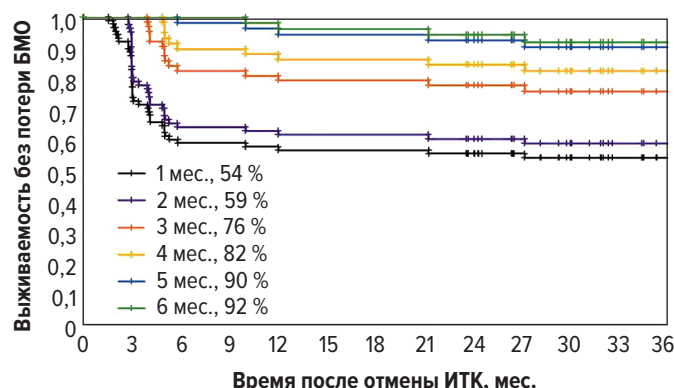


Рис. 4. 3-летняя выживаемость без потери БМО (ландмарк-анализ)
БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 4. 3-year survival without the loss of MMR (landmark analysis)
БМО — major molecular response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

ландмарк-анализ выживаемости без молекулярного рецидива ежемесячно в первые 0,5 года после отмены терапии (рис. 4).

Из представленного на рис. 4 графика следует, что чем дольше после отмены ИТК сохраняется БМО, тем меньше вероятность потери этого ответа в дальнейшем. У пациентов с 6-месячным периодом без молекулярного рецидива выживаемость без потери БМО к 3-му году составляет 92 %. Очевидным становится вывод, что вся когорта пациентов в течение первых 6 мес. разделяется на тех, кто с высокой вероятностью будет сохранять молекулярную ремиссию и больше не вернется к терапии ИТК, и на группу больных, которые нуждаются в продолжении терапии ИТК.

У 37 пациентов на различных сроках после отмены ИТК наблюдалось повышение относительной экспрессии *BCR-ABL* > 0,01 % в пределах БМО. У 29 па-

циентов за потерей глубокого МО следовали потеря БМО и возврат к терапии, однако у 8 пациентов после потери глубокого МО отмечалось уменьшение экспрессии *BCR-ABL*, в т. ч. и до неопределяемого уровня.

Для того чтобы определить вероятность потери БМО после утраты глубокого МО, проведен анализ выживаемости без молекулярного рецидива с момента впервые зарегистрированного повышения относительной экспрессии *BCR-ABL* в пределах 0,01–0,1 %, в т. ч. и в зависимости от срока, когда это повышение произошло. Выживаемость без потери БМО после утраты МО4 составила 24 % (95% ДИ 11–38 %) к 3-му году наблюдения, при этом если потеря МО4 наступала в первые 3 мес. после отмены, то выживаемость без потери БМО составила 8 % ($n = 24$) по сравнению с 54 % ($n = 13$) в группе пациентов, потерявших МО4 на более позднем сроке после прекращения терапии ИТК ($p < 0,0004$).

Таблица 3. Однофакторный анализ выживаемости без молекулярного рецидива

Фактор	Выживаемость без потери БМО на срок 36 мес.	<i>p</i>
Возраст, лет	Непрерывный ряд	0,750
Пол: мужчины/женщины, %	53/53	0,900
Иматиниб/ИТК2 (перед отменой), %	55/50	0,490
Иматиниб/ИТК2 (в первой линии терапии), %	51/70	0,260
Группа риска по Sokal: низкий/промежуточный/высокий, %	50/60/44	0,570
Длительность терапии ИТК, годы	Непрерывный ряд	0,0131
Длительность глубокого МО, годы	Непрерывный ряд	0,0468
Глубина ответа МО4.5/МО4, %	58/11	0,0002
Неудача терапии иматинибом в анамнезе: да/нет, %	50/40	0,770

БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; МО — молекулярный ответ.

Факторы сохранения ремиссии без лечения

С целью выявить предикторы сохранения статуса РБЛ у 90 пациентов с первой попыткой отмены ИТК был проведен однофакторный анализ (табл. 3). Сравнительный анализ выживаемости без молекулярного рецидива применен для следующих факторов: пол, группы риска по Sokal на момент постановки диагноза, иматиниб vs ИТК2 в первой линии и перед отменой терапии, наличие в анамнезе резистентности к иматинибу, глубина МО на момент включения в исследование (МО4 vs ≤ МО4.5). Для непрерывных параметров, таких как длительность терапии ИТК, длительность глубокого МО и возраст на момент отмены, проведен регрессионный анализ Кокса.

Значимыми факторами, влияющими на вероятность сохранения БМО, оказались длительность терапии, длительность глубокого МО и глубина МО на момент отмены терапии ИТК.

Глубина молекулярного ответа

Глубина МО перед отменой ИТК, соответствующая уровню МО4, оказалась значимым фактором, увеличивающим вероятность развития молекулярного рецидива после отмены ИТК. Значимых различий в выживаемости без молекулярного рецидива у пациентов с МО4.5 и МО5 не получено, при этом 3-летняя выживаемость без молекулярного рецидива у пациентов с МО4 составила 11 vs 58 % у пациентов с МО4.5 и МО5 соответственно ($p = 0,0002$).

Длительность терапии ИТК

Длительность терапии ИТК, как и длительность глубокого МО, является модифицируемым фактором, значимо влияющим на сохранение РБЛ. Проведенный регрессионный анализ показал, что с увеличением длительности терапии ИТК повышается вероятность сохранения БМО после отмены ИТК. В настоящем исследовании медиана длительности терапии всеми ИТК у 90 пациентов с первой попыткой отмены составила 92,5 мес. Отдельного внимания заслуживает группа пациентов, получавших ИТК2 в качестве первой линии ($n = 10$), т. к. в этой группе длительность

Таблица 4. Определение оптимального уровня разделения по длительности лечения у пациентов, получавших иматиниб в первой линии терапии

Срок разделения	Выживаемость без молекулярного рецидива ≤ срока, %	Выживаемость без молекулярного рецидива > срока, %	<i>p</i>
5 лет	29	56	0,020
6 лет	29	60	0,0009
6,5 года	26	64	0,0001
7 лет	31	63	0,0013
8 лет (медиана)	47	73	0,008
9 лет	40	67	0,0187
10 лет	39	74	0,005
11 лет	40	78	0,005
12 лет	46	77	0,060

терапии была почти в 2 раза меньше, чем у пациентов, получавших иматиниб ($n = 80$) в первой линии (медиана 41,5 и 96,4 мес. соответственно; $p < 0,0001$). При этом анализ выживаемости без молекулярного рецидива показал отсутствие значимых различий у этих пациентов (70 и 51 % соответственно; $p = 0,26$). В группе больных, получавших иматиниб в качестве первой линии, не было различий в общей длительности терапии у тех, кто получал только иматиниб ($n = 62$), и тех, кто получал ИТК2 во второй линии ($n = 18$) после иматиниба (медиана 96,6 и 80,3 мес. соответственно; $p = 0,2$), как не было различий и в 3-летней выживаемости без молекулярного рецидива у этих пациентов (55 и 39 % соответственно; $p = 0,09$). Из этого следует, что при сопоставимых значениях выживаемости без молекулярного рецидива терапия ИТК2 в первой линии потенциально может сократить необходимое для отмены время лечения практически вдвое по сравнению с пациентами, получающими иматиниб. Таким образом, анализ влияния длительности лечения на вероятность рецидива после отмены ИТК целесообразно проводить с учетом препарата, применяемого в первой линии терапии.

Для определения оптимального уровня разделения по длительности терапии в контексте влияния на выживаемость без молекулярного рецидива проведен анализ с применением метода определения минимального значения p у пациентов, получавших иматиниб в первой линии лечения (табл. 4).

Оптимальным уровнем разделения по длительности терапии в группе пациентов, получавших иматиниб в первой линии, оказался порог в 6,5 года. 3-летняя выживаемость без молекулярного рецидива у пациентов с длительностью терапии 3–6,5 года ($n = 27$; медиана 4,7 года) составила 26 vs 64 % у больных с длительностью лечения 6,5–16,3 года ($n = 53$; медиана 9 лет). Вторую группу пациентов (> 6,5 года терапии) мы также разделили по минимальному p -значению на две подгруппы с оптимальным сроком разделения в 11,5 года. У пациентов с длительностью терапии 6,5–11,5 года ($n = 35$; медиана 8,5 года) выживаемость без молекулярного рецидива

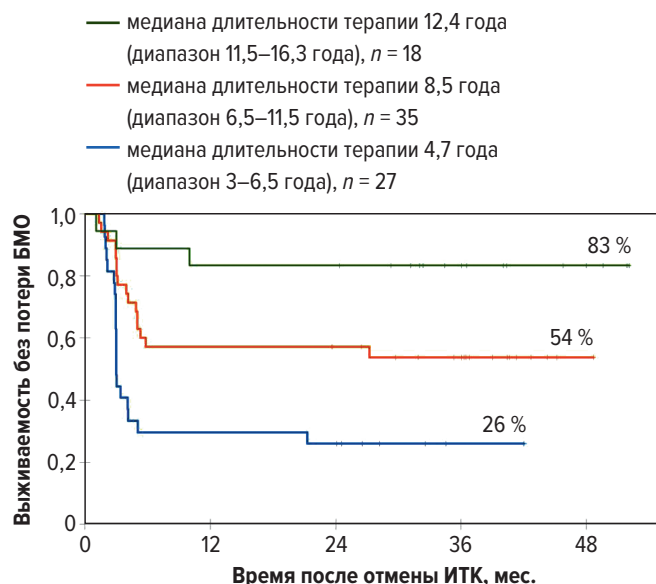


Рис. 5. 3-летняя выживаемость без молекулярного рецидива в группах с различной длительностью терапии ИТК

БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 5. 3-year molecular relapse-free survival in the groups with different duration of TKI therapy

БМО — major molecular response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

Вох-диаграмма времени до достижения МО4 в группах с различной длительностью терапии ИТК

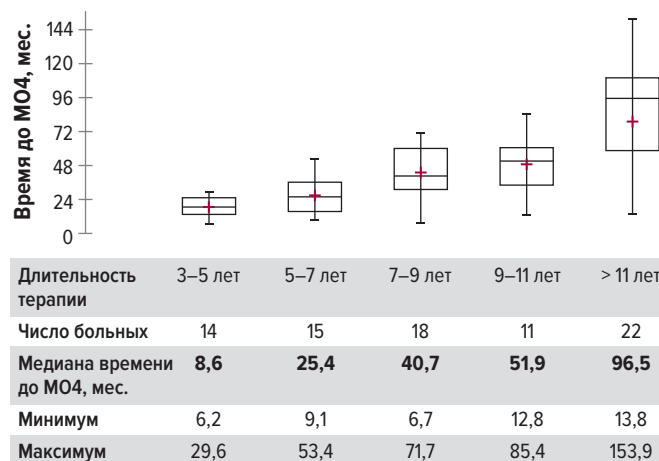


Рис. 6. Взаимосвязь времени до достижения глубокого МО и длительности терапии ИТК

ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; МО — молекулярный ответ.

Fig. 6. Relationship between the time before achieving deep MR and TKI therapy duration

ИТК — tyrosine kinase inhibitors; МО — molecular response.

Таблица 5. Взаимосвязь увеличения длительности терапии ИТК с изменением показателей выживаемости без молекулярного рецидива (иматиниб в первой линии лечения, $n = 80$)

Группа	Медиана длительности терапии ИТК, годы	Выживаемость без потери БМО к 36 мес., %	Относительный прирост выживаемости
			без потери БМО за каждый дополнительный год терапии перед отменой ИТК, %
Вся группа	8	51 (95% ДИ 40–62)	6,4 (95% ДИ 5–7,8)
3–6,5 года	4,7	26	5,5
6,5–11,5 года	8,5	54	6,3
11,5–16,3 года	12,4	83	6,7

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

составила 54 %, а в группе 11,5–16,3 года ($n = 18$; медиана 12,4 года) — 83 % ($p = 0,048$). Таким образом, наблюдается практически линейная взаимосвязь длительности терапии ИТК с уровнем выживаемости без молекулярного рецидива (рис. 5).

На примере всей группы пациентов, получавших иматиниб в качестве первой линии, можно проследить, каким образом медиана времени терапии соотносится с показателем 3-летней выживаемости без молекулярного рецидива. Как было показано выше, при медиане наблюдения 8 лет выживаемость без молекулярного рецидива составила 51 % (95% ДИ 40–62 %). Из этого следует, что на каждый дополнительный условный год терапии приходится увеличение показателя выживаемости без молекулярного рецидива на 6,4 % ($\pm 1,4$ % с учетом 95% ДИ). Данная тенденция сохраняется и в группах с разной длительностью терапии (табл. 5).

Длительность глубокого молекулярного ответа

Длительность глубокого МО также является модифицируемым фактором и линейно связана с длительностью терапии. Однофакторный анализ показал значимое влияние длительности глубокого МО на

выживаемость без молекулярного рецидива. Однако при анализе длительности глубокого ответа мы выявили ограничения, не позволяющие рассматривать данный фактор как объективный предиктор сохранения БМО. В нашей группе больных было показано, что с увеличением длительности терапии происходит увеличение времени до констатации достижения глубокого МО. Данный феномен не обусловлен свойством опухолевого клона, а связан с отсутствием регулярного своевременного мониторинга в России на ранних этапах лечения пациентов, начавших его в период до 2010 г. На рис. 6 наглядно показана тенденция к увеличению времени до глубокого МО с увеличением длительности терапии.

Многофакторный анализ выживаемости без молекулярного рецидива

Для проведения многофакторного регрессионного анализа Кокса были выбраны параметры, показавшие свою значимость на этапе однофакторного анализа: длительность терапии и глубина молекулярного ответа (МО4 vs $\leq$ МО4.5). Длительность глубокого ответа была исключена из многофакторного анализа из-за взаимосвязи с продолжительностью терапии

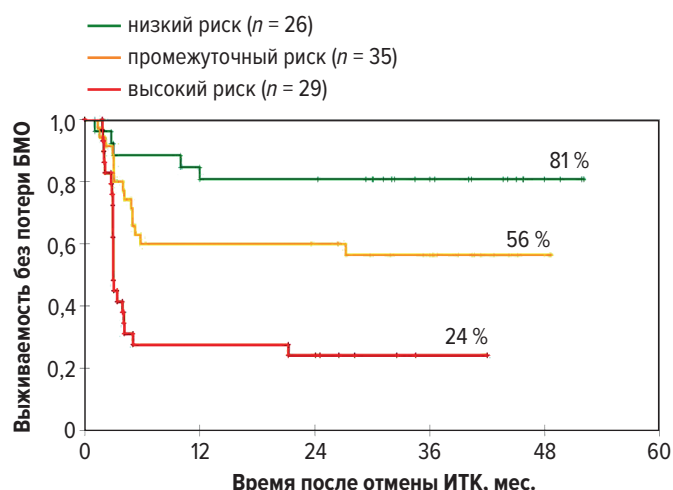
Таблица 6. Многофакторный анализ выживаемости без молекулярного рецидива

Переменная	$P > \chi^2$	Отношение рисков	95% ДИ
Все больные с первой попыткой отмены ИТК ($n = 90$)			
Длительность терапии ИТК (непрерывный ряд в годах)	0,0641	1,8324	0,9652–3,4790
Глубина МО (МО4 vs ≤ МО4.5)	0,0068	3,1451	1,3725–7,2070
Пациенты, получавшие иматиниб в первой линии ($n = 80$)			
Длительность терапии ИТК (непрерывный ряд в годах)	0,0016	1,2025	1,0722–1,3486
Глубина МО (МО4 vs ≤ МО4.5)	0,0005	4,8292	2,0009–11,6555

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; МО — молекулярный ответ.

Таблица 7. Система оценки факторов риска молекулярного рецидива

Фактор	Баллы
Глубина ответа (для любой терапии в первой линии)	0–1
МО4	1
≤ МО4.5	0
Длительность терапии ИТК (только для иматиниба в первой линии), годы	0–2
≤ 6,5	2
6,5–11,5	1
≥ 11,5	0

**Рис. 7.** 3-летняя выживаемость без молекулярного рецидива в разных группах риска

БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 7. 3-year molecular relapse-free survival in different risk groups

БМО — major molecular response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

ИТК и невозможностью адекватного определения длительности глубокого МО, описанной выше. Многофакторный анализ выполнен в группе пациентов с первой попыткой отмены ИТК ($n = 90$) и отдельно в группе пациентов, получавших иматиниб в первой линии лечения ($n = 80$), в т. ч. получавших ИТК2 в качестве второй линии ($n = 21$). Проведение дополнительного анализа в группе пациентов, получавших иматиниб в первой линии лечения, было обусловлено тем, что длительность терапии у пациентов, получавших ИТК2 в первой линии, была значимо меньше, хотя не было значимых различий в выживаемости без молекулярного рецидива. Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 6.

Проведенный многофакторный анализ всей группы больных с первой попыткой отмены ИТК показал независимое влияние глубины МО на выживаемость без молекулярного рецидива. Глубина МО и длительность терапии ИТК перед отменой оказались независимыми предикторами выживаемости без молекулярного рецидива в группе пациентов, получавших иматиниб в качестве первой линии лечения. Анализ влияния длительности терапии ИТК2 в первой линии затруднен из-за небольшой выборки пациентов ($n = 10$).

Определение групп риска развития молекулярного рецидива после отмены ИТК

На основании результатов, полученных при проведении одно- и многофакторного анализов, нами была предложена балльная система оценки риска развития молекулярного рецидива после отмены ИТК (табл. 7).

В зависимости от суммы баллов пациенты разделены на три группы риска молекулярного рецидива: низкий — 0 баллов, промежуточный — 1 балл, высокий — 2–3 балла. Выживаемость без молекулярного рецидива к 3-му году после отмены ИТК в группе низкого риска составила 81 % ($n = 26$), промежуточного риска — 56 % ($n = 35$), высокого — 24 % ($n = 29$) (рис. 7)

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени представлены результаты многочисленных клинических исследований, в которых изучали РБЛ после прекращения терапии иматинибом. Два самых ранних из них и с самым большим периодом наблюдения — французское исследование STIM [21, 22] и австралийское исследование TWISTER [23, 24]. Оба исследования имели почти идентичные критерии включения, а именно неопределяемый уровень BCR-ABL с использованием высокочувствительного метода ОТ-ПЦР в реальном времени (чувствительность, эквивалентная МО4.5, по текущим определениям) в течение не менее 2 лет. После отмены иматиниба уровень BCR-ABL контролировали ежемесячно с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени, а терапию иматинибом возобновляли при потере глубокого МО (любой определяемый уровень BCR-ABL по результатам двух последовательных тестов). Отдаленные результаты были сходными между двумя исследованиями. Частота молекулярного рецидива к 5-му году наблюдения составила 61 и 55 % в исследованиях STIM и TWISTER соответственно [22, 24]. В TWISTER у 77 % пациентов молекулярный

рецидив развился в течение первых 6 мес. после прекращения терапии иматинибом, при этом отмечался экспоненциальный рост уровня BCR-ABL, тогда как у остальных 23 % пациентов наблюдалось длительное время удвоения BCR-ABL, ведущее к более позднему рецидиву или даже самопроизвольному восстановлению глубокого МО.

Подобные наблюдения подтолкнули французскую группу к проведению исследования A-STIM, целью которого была проверка уровня БМО как критерия молекулярного рецидива и показателя для возобновления терапии [25]. Пациенты, включенные в A-STIM и STIM, имели сходные базовые характеристики, при этом кумулятивная частота потери МО4.5 в A-STIM через 24 мес. (54 %) была близка к таковой у пациентов в исследовании STIM (61 %), хотя только 36 % пациентов из A-STIM потеряли БМО. Этот результат свидетельствует о том, что приблизительно 10–20 % пациентов, которые теряют глубокий МО, все еще могут находиться под наблюдением без терапии при условии регулярного контроля уровня остаточной болезни. Отдаленные результаты наблюдения в A-STIM не были опубликованы, а следовательно, еще предстоит определить долгосрочную вероятность сохранения РБЛ у пациентов с определяемым уровнем BCR-ABL, которые сохраняют БМО. Тем не менее во многих последующих клинических исследованиях потеря БМО была использована в качестве критерия для возобновления ИТК [26–30].

Анализ динамики молекулярного ответа после отмены ИТК в нашем исследовании показал возможность персистирования опухолевого клона, в т. ч. и с превышением уровня глубокого МО, при этом у $1/4$ больных это не приводило к молекулярному рецидиву с возвратом к терапии ИТК. Из данного анализа следует, что потеря МО4, особенно на поздних этапах наблюдения после отмены ИТК, не является адекватным условием для возврата к лечению и позволяет продолжить наблюдение без терапии под регулярным молекулярным контролем остаточного опухолевого клона. Этот феномен показал, что вероятность сохранения БМО не всегда коррелирует с уровнем остаточного клона и требует дальнейшего изучения биологических механизмов контроля за остаточными лейкозными клетками.

Крупнейшим исследованием, посвященным прекращению применения иматиниба, является EURO-SKI [31]. По сравнению с предыдущими работами у EURO-SKI были менее строгие критерии включения. Минимальным допустимым порогом для включения был уровень молекулярного ответа МО4 на протяжении как минимум 12 мес. Выживаемость без молекулярного рецидива (без потери БМО) составила 61 % через 6 мес. наблюдения, снизившись до 50 % через 24 мес. В отличие от предыдущих исследований, таких как STIM и TWISTER [21–24], которые имели более строгие критерии для включения и возобновления иматиниба, у EURO-SKI не было четкого плато на кривой выживаемости без молекулярного рецидива. Основное преимущество EURO-SKI в том, что большое число наблюдений позволило более детально изучить клинические предикторы РБЛ. В некоторых небольших исследованиях сообщалось, что простые

демографические параметры, такие как возраст и пол, могут быть связаны с сохранением молекулярной ремиссии после отмены ИТК [21, 26, 32]. Однако эти параметры не показали своей значимости при анализе большой когорты в исследовании EURO-SKI [31]. Сообщалось, что группа риска по Sokal, которая учитывает возраст, размер селезенки, количество тромбоцитов и процентное содержание миелобластов в периферической крови [33], влияла на исход отмены терапии в исследовании STIM [21]. Возможно, это связано с тем, что при терапии интерфероном проводили отбор пациентов с низким риском, которые имели хороший ответ и дожили до стабильного глубокого ответа на фоне приема иматиниба. Важно отметить, что исследование EURO-SKI впоследствии показало, что группа риска по Sokal не имеет прогностического значения для РБЛ у пациентов, которые получали иматиниб в первой линии терапии и не получали интерферон [31]. Многие другие исследования, в которых анализировали влияние групп риска по Sokal, показали, что пациенты с низким риском по Sokal более склонны сохранять БМО после отмены, но не смогли продемонстрировать, что риск по Sokal служит независимым прогностическим фактором [23, 25, 34–36].

В нашем исследовании мы рассмотрели основные клинические параметры, о которых сообщалось, что они могут быть связаны с исходом отмены терапии ИТК. Как и в большинстве исследований по отмене терапии, ключевым параметром, значимо влияющим на вероятность сохранения БМО у пациентов, получавших иматиниб в качестве первой линии применения ИТК, оказалась длительность терапии. Общая продолжительность лечения иматинибом и длительность глубокого МО коррелируют с более высокой вероятностью сохранения РБЛ [21, 30, 31, 37]. Продолжительность лечения ИТК и период глубокого МО, очевидно, являются связанными факторами, и неудивительно, что независимым предиктором РБЛ может быть один или другой в отдельных исследованиях.

В российской популяции пациентов с ХМЛ именно длительность терапии, а не длительность глубокого МО необходимо рассматривать как фактор, наиболее значимо ассоциированный с сохранением молекулярной ремиссии после отмены ИТК. Это связано в первую очередь с отсутствием у значительной части пациентов адекватного молекулярного мониторинга в первые 2 года терапии, в период, когда наиболее вероятно снижение опухолевой массы до уровня глубокого МО. Смещение даты регистрации достижения глубоко МО приводит к уменьшению подтвержденной длительности ответа и влияет на адекватность использования данного параметра как предиктора РБЛ. По данным исследования EURO-SKI, каждый дополнительный год глубокого МО для иматиниба коррелировал с абсолютным увеличением вероятности сохранить БМО через 6 мес. после прекращения приема ИТК на 2–3 % [31]. Мы также отметили относительную линейную зависимость вероятности сохранения РБЛ с увеличением времени терапии ИТК. Каждый условный дополнительный год терапии ИТК у пациентов, получавших иматиниб в первой линии, увеличивал вероятность сохранения БМО на 5–8 %.

В нескольких исследованиях была изучена возможность сохранения РБЛ после отмены ИТК2. В ENESTfreedom [38, 39] и ENESTor [40] изучали возможность сохранения РБЛ после прекращения приема нилотиниба в качестве первой или второй линии соответственно. Эти исследования проводились при финансовой поддержке компании Novartis (производителя нилотиниба) и использовались для поддержки внесения поправок в показания к применению этого препарата в контексте возможности безопасного прекращения лечения. Обязательным критерием включения в оба исследования была минимальная длительность глубокого МО ≥ 12 мес. с подтвержденным МО4.5 при скрининге в центральной лаборатории. Общая длительность терапии ИТК была короче в ENESTfreedom, чем в ENESTor (медиана 43,5 vs 87,7 мес.), тогда как продолжительность лечения нилотинибом составила 43,5 vs 53 мес. соответственно. Исследования также отличались по показаниям к возобновлению терапии нилотинибом: потеря БМО в ENESTfreedom и подтвержденная потеря МО4 или потеря БМО в ENESTor. Несмотря на эти различия, исходы отмены ИТК оказались сходными. Так, 24-месячная выживаемость без молекулярного рецидива составила 49 % в ENESTfreedom и 53 % в ENESTor [40, 39].

В японских исследованиях First-line DADI [41] и DADI [42, 43] изучали прекращение приема дазатиниба у пациентов, получавших препарат в первой линии, и в смешанной когорте пациентов, получавших дазатиниб в первой или второй линии (после иматиниба) соответственно. Общая длительность терапии ИТК была короче в исследовании First-line DADI, чем в DADI (медиана 40 vs 82 мес.), тогда как продолжительность лечения дазатинибом была больше в First-line DADI (медиана 40 vs 17 мес.). Условием возобновления терапии дазатинибом была потеря МО4 в обоих исследованиях. Доля пациентов с РБЛ через 2 года составила 55 [41] и 44 % [43] соответственно. В нашем исследовании небольшой группе пациентов, получавших ИТК2 в качестве первой линии, потребовалось в 2 раза меньше времени перед отменой ИТК для достижения сопоставимых значений выживаемости без молекулярного рецидива, чем пациентам, получавшим иматиниб в качестве первой линии терапии, что в целом согласуется с результатами более крупных исследований, описанных выше [38, 39, 41].

В ряде клинических исследований изучали возможность отмены ИТК2 во второй линии терапии. У части пациентов причиной перехода на ИТК2 послужило отсутствие оптимального ответа на иматиниб. Остается открытым вопрос, может ли оптимальный ответ на ИТК2 нивелировать негативное влияние факторов, связанных с отсутствием оптимального ответа на иматиниб. В исследованиях DADI [42, 43] и Stop 2G-TKI [44] изучалась возможность сохранения РБЛ после отмены ИТК2 в первой или второй линии лечения. В этих исследованиях было показано, что РБЛ сохранялась у 8–23 % пациентов с отсутствием оптимального ответа по сравнению с 50–62 % пациентов с оптимальным ответом на иматиниб, тогда как в ENESTor [40] показатель РБЛ у данных пациентов составил 53 и 60 % соответственно. Столь очевидные различия могут быть

обусловлены в т. ч. разными значениями, вкладываемыми в понятия резистентности или отсутствия оптимального ответа. Так, в исследовании DADI резистентность определялась в соответствии с критериями LeukemiaNet 2006 г. [45], в Stop 2G-TKI использовались более поздние европейские критерии LeukemiaNet для резистентности или субоптимального ответа [46, 47], тогда как в ENESTor пациенты были разделены в соответствии с указаниями врача о причине перехода с иматиниба на нилотиниб [40]. Во многих работах наличие резистентности к иматинибу в анамнезе было критерием невключения пациента в исследование по отмене ИТК.

В нашем исследовании ИТК2 в качестве второй линии был отменен у 21 пациента. Перевод на ИТК2 у данной группы больных проводился как по причине непереносимости, так и резистентности к иматинибу. При этом в ряде случаев причину перевода установить достаточно сложно, т. к. непереносимость терапии может сопровождаться значимыми нарушениями в режиме приема препарата, что приводит к неоптимальному ответу на лечение. Проведенный анализ не показал значимых различий в выживаемости без молекулярного рецидива в зависимости от причины, по которой пациент был переведен с терапии иматинибом на ИТК2.

Для нилотиниба как в первой, так и второй линии также было показано влияние продолжительности терапии и продолжительности МО4.5 на вероятность сохранения РБЛ [48]. Оценить влияние длительности терапии ИТК2 на вероятность сохранения БМО в нашем исследовании не удалось из-за небольшой выборки пациентов.

Благодаря использованию более чувствительных методов установления минимальной остаточной болезни можно выявлять пациентов с большей глубиной МО, что, в свою очередь, позволяет точнее прогнозировать результаты отмены ИТК и проводить отбор больных с меньшим риском молекулярного рецидива. Сообщалось, что пациенты с более глубоким уровнем МО, определенного с помощью цифровой ПЦР для мРНК BCR-ABL, имеют большие шансы на успешную отмену ИТК [25, 26, 30]. По данным нашего исследования, глубина МО на уровне МО4 перед отменой оказалась вторым независимым фактором, значимо уменьшающим вероятность сохранения РБЛ. Значение уровней более глубокого ответа требует дальнейшего изучения. В нашем исследовании чувствительность метода ОТ-ПЦР в реальном времени не превышала МО5, а различий в результатах отмены ИТК у пациентов с МО4.5 и МО5 не получено, притом что доля пациентов с МО4 составила 10 % от общей когорты больных.

Данные, опубликованные за последние несколько лет, показывают, что у пациентов с типом транскрипта e13a2 отмечалась большая частота рецидивов, чем у пациентов с e14a2. [32, 49]. Анализ значения типа транскрипта BCR-ABL на вероятность сохранения молекулярного ответа после прекращения терапии ИТК не проводился. Это связано с отсутствием возможности определения типа транскрипта у пациентов с неопределяемым уровнем BCR-ABL.

Из опубликованных к настоящему времени данных наибольший опыт повторных попыток отмены ИТК

получен во французском исследовании RE-STIM [50], в котором 70 пациентов с молекулярным рецидивом после первой попытки отмены ИТК восстановили глубокий МО и прекратили лечение во второй раз. Условием для возобновления терапии ИТК после первой попытки была потеря МО4.5, тогда как при второй попытке терапию возобновляли после утраты БМО. Через 36 мес. после второго прекращения приема ИТК 35 % пациентов сохраняли БМО и не получали терапии. Уровень BCR-ABL через 3 мес. после первой попытки отмены был предиктором исхода второй попытки отмены ИТК. Так, у всех 7 пациентов, потерявших БМО через 3 мес. в первой попытке, произошел рецидив в первые 6 мес. после второй попытки. Пациенты с МО4.5 через 3 мес. в первой попытке РБЛ имели наибольшую вероятность сохранения БМО через 36 мес. во второй попытке (46 %), но, что интересно, также были более склонны к развитию позднего молекулярного рецидива [50]. В германском исследовании CML8 12 пациентов прекратили лечение ИТК во второй раз, 6 из 12 не вернулись к лечению при медиане наблюдения 8,6 года. Последний зарегистрированный рецидив произошел через 6 лет после второй отмены терапии ИТК [24]. В нашем исследовании у 8 пациентов с повторной попыткой отмены ИТК выживаемость без молекулярного рецидива составила 25 % к 3-му году наблюдения. Изучение возможности повторной отмены ИТК будет продолжаться по мере накопления опыта по отмене терапии и внедрения данного подхода в широкую клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключом к достижению стойкой РБЛ является эффективная терапия первой линии. Терапия ИТК2 в первой линии позволяет добиться более глубокого ответа за 5 лет, чем иматиниб, у большего числа пациентов [6–8]. Однако, приведет ли данный подход к увеличению пропорции пациентов с РБЛ, не установлено. Наше исследование показало, что выживаемость без молекулярного рецидива значимо не улучшается при применении в первой линии лечения ИТК2 по сравнению с иматинибом. Тем не менее терапия ИТК2 в качестве первой линии позволяет вдвое сократить длительность лечения, необходимого для достижения сопоставимых показателей выживаемости без молекулярного рецидива по сравнению с иматинибом. В настоящее время существует значительная разница в стоимости между иматинибом и ИТК2. Исследования, моделирующие финансовые последствия терапии ИТК2 в первой линии с целью сократить долгосрочные затраты путем обеспечения возможности досрочного прекращения лечения, пришли к противоречивым выводам об экономии средств с использованием текущих параметров затрат [51, 52].

Рекомендации по отбору пациентов с ХМЛ и стабильным глубоким МО для рассмотрения их в качестве кандидатов на прекращение терапии ИТК в настоящее время доступны и могут применяться в рутинной клинической практике, а не только в рамках клинических исследований [53, 54]. Однако очевидно, что сами по себе клинические факторы не позволяют

провести точную стратификацию пациентов в соответствии с риском рецидива у них. Задача дальнейших исследований по отмене терапии заключается в персонализации прогнозирования результатов РБЛ путем интеграции клинических и молекулярных данных с появляющимися новыми биомаркерами.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проводилось при поддержке Министерства здравоохранения РФ в рамках клинической апробации.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.Г. Туркина, Е.Ю. Чельшева, О.А. Шухов.

Сбор и обработка данных: О.А. Шухов, А.Н. Петрова.

Предоставление материалов исследования: О.А. Шухов, А.Н. Петрова, Е.Ю. Чельшева, А.В. Быкова, И.С. Немченко.

Анализ и интерпретация данных: О.А. Шухов.

Подготовка рукописи: О.А. Шухов, Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина.

Окончательное одобрение рукописи: А.Г. Туркина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343–56.
2. Branford S, Kim DDH, Apperley JF, et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(8):1835–50. doi: 10.1038/s41375-019-0512-y.
3. Swerdlow SH. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2017.
4. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408–17. doi: 10.1056/NEJMoa062867.
5. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015;126(1):42–9. doi: 10.1182/blood-2015-01-617993.
6. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.
7. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333–40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
8. Lipton JH, Chuah C, Guerri-Bresler A, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):612–21. doi: 10.1016/S1473-2045(16)00080-2.
9. 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/NEJMoa1609324.
10. Goldman J, Gordon M. Why do chronic myelogenous leukemia stem cells survive allogeneic stem cell transplantation or imatinib: does it really matter? *Leuk Lymphoma*. 2006;47(1):1–7. doi: 10.1080/10428190500407996.
11. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia*. 2019;33(5):1173–83. doi: 10.1038/s41375-018-0341-4.
12. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommenda-

tions for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108(1):28–37. doi: 10.1182/blood-2006-01-0092.

13. Branford S, Seymour JF, Grigg A, et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCR-ABL using strict sensitivity criteria. *Clin Cancer Res*. 2007;13(23):7080–5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0844.

14. Branford S, Cross NC, Hochhaus A, et al. Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2006;20(11):1925–30. doi: 10.1038/sj.leu.2404388.

15. Cross NC, White HE, Colomer D, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(5):999–1003. doi: 10.1038/leu.2015.29.

16. Hehlmann R, Muller MC, Lauseker M, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):415–23. doi: 10.1200/JCO.2013.49.9020.

17. Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58–60. doi: 10.1182/blood-2006-03-011239.

18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml_blocks.pdf. (accessed 23.10.2020).

19. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv41–iv51. doi: 10.1093/annonc/mdx219.

20. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17–23. doi: 10.1182/blood-2016-01-694265.

21. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. 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 Oncol*. 2010;11(11):1029–35. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.

22. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298–305. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2914.

23. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013;122(4):515–22. doi: 10.1182/blood-2013-02-483750.

24. Ross DM, Pagani IS, Shanmuganathan N, et al. Long-term treatment-free remission of chronic myeloid leukemia with falling levels of residual leukemic cells. *Leukemia*. 2018;32(12):2572–9. doi: 10.1038/s41375-018-0264-0.

25. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):424–30. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5797.

26. Mori S, Vagge E, le Coutre P, et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol*. 2015;90(10):910–4. doi: 10.1002/ajh.24120.

27. Takahashi N, Tauchi T, Kitamura K, et al. Deeper molecular response is a predictive factor for treatment-free remission after imatinib discontinuation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: the JALSG-STIM213 study. *Int J Hematol*. 2018;107(2):185–93. doi: 10.1007/s12185-017-2334-x.

28. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(7):e310–e316. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30066-2.

29. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(7):e375–e383. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30094-8.

30. Lee SE, Choi SY, Song HY, et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica*. 2016;101(6):717–23. doi: 10.3324/haematol.2015.139899.

31. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747–57. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.

32. Claudiani S, Apperley JF, Gale RP, et al. E14a2 BCR-ABL1 transcript is associated with a higher rate of treatment-free remission in individuals with chronic myeloid leukemia after stopping tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2017;102(8):e297–e299. doi: 10.3324/haematol.2017.168740.

33. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789–99. doi: 10.1182/blood.V63.4.789.789.

34. Nicolini FE, Dulucq S, Boureau L, et al. Evaluation of Residual Disease and TKI Duration Are Critical Predictive Factors for Molecular Recurrence after Stopping Imatinib First-line in Chronic Phase CML Patients. *Clin Cancer Res*. 2019;25(22):6606–13. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3373.

35. Kumagai T, Nakaseko C, Nishiwaki K, et al. Dasatinib cessation after deep molecular response exceeding 2 years and natural killer cell transition during dasatinib consolidation. *Cancer Sci*. 2018;109(1):182–92. doi: 10.1111/cas.13430.

36. Takahashi N, Nishiwaki K, Nakaseko C, et al. Treatment-free remission after two-year consolidation therapy with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia: STAT2 trial in Japan. *Haematologica*. 2018;103(11):1835–42. doi: 10.3324/haematol.2018.194894.

37. Benjamini O, Kantarjian H, Rios MB, et al. Patient-driven discontinuation of tyrosine kinase inhibitors: single institution experience. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(12):2879–86. doi: 10.3109/10428194.2013.831092.

38. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following front-line nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia*. 2017;31(7):1525–31. doi: 10.1038/leu.201763.

39. Ross DM, Masszi T, Casares GMT, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(5):945–54. doi: 10.1007/s00432-018-2604-x.

40. Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, et al. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study. *Ann Intern Med*. 2018;168(7):461–70. doi: 10.7326/M17-1094.

41. Kimura S, Imagawa J, Murai K, et al. Treatment-free remission after first-line dasatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (first-line DADI trial): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(3):e218–e225. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30235-2.

42. Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2015;2(12):e528–e535. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00196-9.

43. Okada M, Imagawa J, Tanaka H, et al. Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2018;18(5):353–60.e1. doi: 10.1016/j.clml.2018.03.004.

44. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017;129(7):846–54. doi: 10.1182/blood-2016-09-742205.

45. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809–20. doi: 10.1182/blood-2006-02-005686.

46. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041–51. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779.

47. 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.

48. Radich JP, Hochhaus A, Giles FJ, et al. Analyses of Predictors of Durable Treatment-Free Remission in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Following Frontline or Second-Line Nilotinib. *Blood*. 2019;134(Suppl_1):2932. doi: 10.1182/blood-2019-129393.

49. D’Adda M, Farina M, Schieppati F, et al. The e13a2 BCR-ABL transcript negatively affects sustained deep molecular response and the achievement of treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia who receive tyrosine kinase inhibitors. *Cancer*. 2019;125(10):1674–82. doi: 10.1002/cncr.31977.

50. Legros L, Nicolini FE, Etienne G, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2017;123(22):4403–10. doi: 10.1002/cncr.30885.

51. Shih YT, Cortes JE, Kantarjian HM. Treatment value of second-generation BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors compared with imatinib to achieve treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukaemia: a modelling study. *Lancet Haematol*. 2019;6(8):e398–e408. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30087-0.

52. Шуваев В.А., Абдулкадыров К.М., Мартынкевич И.С., Фоминых М.С. Выбор терапии первой линии хронического миелолейкоза: моделирование клинико-экономических факторов. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(1):78–83. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-1-78-83.

[Shuvaev VA, Abdulkadyrov KM, Martynkevich IS, Fominykh MS. First Line Treatment Choice for Chronic Myelogenous Leukemia: Modeling of Clinical and Economic Factors. *Clinical oncohematology*. 2015;8(1):78–83. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-1-78-83. (In Russ)]

53. Рубрикатор клинических рекомендаций. Хронический миелолейкоз [электронный документ]. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/120>. Ссылка активна на 23.10.2020.

[List of clinical guidelines. Chronic myeloid leukemia. [Internet] Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/120>. (accessed 23.10.2020) (In Russ)]

54. 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.