

**На правах рукописи**

**Петрова Анна Николаевна**

**ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ РЕМИССИИ И  
КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПРИ ОТМЕНЕ ТЕРАПИИ  
ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ**

**14.01.21 – гематология и переливание крови**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**Диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва 2020**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук, профессор Туркина Анна Григорьевна  
Доктор биологических наук, профессор, Ионова Татьяна Ивановна

**Официальные оппоненты:**

**Виноградова Ольга Юрьевна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая Московским городским гематологическим центром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы

**Федоренко Денис Анатольевич** - врач-гематолог высшей категории, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии им. А.А.Максимова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д\_\_\_\_\_ при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125167 г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.blood.ru](http://www.blood.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

### Актуальность темы исследования

Терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) радикально изменила течение хронического миелолейкоза (ХМЛ), значительно повысив выживаемость и снизив риск прогрессии заболевания. По данным длительного наблюдения больных ХМЛ, 10-ти летняя общая выживаемость в результате терапии иматинибом составила 83% [Hochhaus A., 2017], а в результате терапии иматинибом и ИТК 2 поколения (ИТК2) – 77% [Лямкина А.С., 2018].

По мере увеличения продолжительности терапии у значительного числа больных ХМЛ остаточную популяцию лейкоэмических клеток удается выявить только высокочувствительным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, определяющей уровень химерного транскрипта BCR-ABL [Branford S. и соавт., 2007; Hochhaus A. и соавт., 2017]. По данным исследований, к 5 году терапии иматинибом у более чем 60% больных ХМЛ достигается глубокий молекулярный ответ (МО) [Hochhaus A. и соавт., 2017]. При терапии ИТК2 (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб), уже через 3 года лечения удается получить глубокий МО у 35-50% больных [Larson R. и соавт., 2012; Jabbour E. и соавт., 2014]. Глубокий МО или как минимум МО4 констатируют при уровне BCR-ABL < 0,01% по международной шкале [Туркина А. Г. и соавт., 2017; Vassagani M. и соавт., 2009]. В регистре ХМЛ по состоянию на 2016г доля больных с глубоким МО составляла 41% при терапии иматинибом и ИТК2 [Туркина А.Г. и соавт., 2017].

Результаты клинических исследований по наблюдению за больными без терапии ИТК показали, что при стабильном глубоком МО возможно безопасное прекращение лечения при условии регулярного мониторинга уровня экспрессии BCR-ABL. Выживаемость без молекулярного рецидива в течение 2 лет после отмены ИТК, по результатам разных исследований, составляет примерно 40-60% [Hughes T.P., Ross D.M., 2016]. По данным опыта федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ), при ретроспективном наблюдении больных, прекративших лечение по разным причинам, 2х-летняя выживаемость без терапии составила 39% [Туркина А.Г. и соавт., 2017]. Такие различия в выживаемости без терапии могут быть обусловлены разными критериями отбора пациентов и разными определениями понятия молекулярного рецидива.

Факторы, влияющие на стабильность сохранения ремиссии без лечения (РБЛ) активно изучаются в клинических исследованиях, однако, имеющиеся в настоящее время данные противоречивы.

В течение последних нескольких лет появились сообщения о взаимосвязи длительности терапии ИТК и продолжительности глубокого МО перед отменой с более высокой вероятностью сохранения РБЛ [Mahon F. X. и соавт., 2010; Lee S. E. и соавт., 2016; Saussele S. и соавт., 2018; Kim D. и соавт., 2017]. Сообщалось, что пациенты с наличием МО4.5 и глубже имеют больше шансов на успешную отмену ИТК по сравнению с больными, имеющими глубину ответа МО4 на момент отмены [Lee S. E. и соавт., 2016; Mori S. и соавт., 2015; Nicolini F. E. и соавт., 2019]. В настоящее время не имеется достаточной информации о возможности прекращения терапии у больных с глубиной ответа МО4.

В двух крупных исследованиях по прекращению лечения ИТК2 во 2 линии (STOP 2G-ТКИ, ENESTop) получены противоположные данные относительно значимости предшествующей резистентности к иматинибу для поддержания РБЛ [Rea D. и соавт., 2017; Mahon F. X. и соавт., 2018].

Остается неясным влияние на вероятность сохранения РБЛ демографических параметров (пол, возраст), группы риска Sokal, вида и линии предшествующего лечения (иматиниб, ИТК2).

Поиск клинических факторов и анализ полученных результатов важен для определения группы пациентов, имеющих наибольшую вероятность сохранения молекулярной ремиссии без терапии.

У больных ХМЛ с глубоким МО, длительно получающих лечение ИТК, клиническая симптоматика и жалобы часто связаны не с основным заболеванием, а с нежелательными явлениями (НЯ) терапии и сопутствующей патологией. Информация о субъективной оценке самими пациентами с ХМЛ своего самочувствия на сегодняшний день недостаточно изучена, и может быть собрана с помощью заполнения больными опросников качества жизни. Предполагается, что прекращение терапии ИТК может улучшить качество жизни пациентов, однако по данным исследований в 20-30% случаев наблюдается синдром отмены, проявляющийся возникновением или ухудшением ранее существующего болевого синдрома в суставах, мышцах и костях [Richter J. и соавт., 2014]. Взаимосвязь описанного явления с наличием сопутствующих заболеваний и вероятностью рецидива не изучены, отсутствует информация о тактике ведения пациентов с синдромом отмены.

При отмене лечения оценка динамики симптомов позволит судить об обратимости НЯ, течении сопутствующих заболеваний и влиянии их на качество жизни больных и получить дополнительные данные о значимости прекращения приема ИТК у пациентов с глубоким МО.

### **Цель исследования**

Выявить факторы, ассоциированные с сохранением молекулярной ремиссии, и оценить качество жизни у больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом после отмены терапии ИТК.

### **Задачи исследования**

1. Определить выживаемость без потери большого молекулярного ответа после отмены терапии ИТК у больных ХМЛ.
2. Выявить факторы, ассоциированные с сохранением молекулярной ремиссии у больных ХМЛ после отмены терапии ИТК.
3. Охарактеризовать клинические проявления синдрома отмены терапии ИТК у больных ХМЛ, выявить факторы, ассоциированные с его развитием и проанализировать взаимосвязь его развития с сохранением молекулярной ремиссии.
4. Исследовать показатели качества жизни у больных ХМЛ со стабильным глубоким молекулярным ответом до отмены терапии ИТК.
5. Оценить изменения показателей качества жизни у больных ХМЛ в течение года после отмены терапии ИТК.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в рамках проспективного исследования доказана возможность сохранения ремиссии без лечения после отмены терапии ИТК у 51% больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом. При динамическом исследовании уровня транскрипта BCR-ABL у больных ХМЛ после отмены терапии ИТК установлена гетерогенность кинетики остаточного лейкозного клона и охарактеризован уровень минимальной остаточной болезни, при котором не требуется возобновление лечения. Оценка клинических и молекулярно-генетических факторов, связанных со стабильностью молекулярной ремиссии без лечения, позволила разработать научно обоснованные критерии ведения больных без приема ИТК. Впервые выполнена оценка параметров качества жизни больных ХМЛ после отмены терапии ИТК.

### **Практическая значимость работы**

Установлена безопасность ведения больных ХМЛ со стабильным низким уровнем минимальной остаточной болезни в ремиссии без терапии. Отмена лечения позволила уменьшить число нежелательных явлений, обусловленных терапией ИТК, что ассоциировалось с улучшением качества жизни. Развитие синдрома отмены ИТК у больных ХМЛ являлось обратимой и контролируемой терапией ситуацией, и не оказало негативного влияния на исход наблюдения без лечения. Определена группа пациентов, которые имеют максимальное преимущество от использования данного подхода и разработаны практические рекомендации по ведению больных ХМЛ после отмены терапии ИТК.

Алгоритм наблюдения больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом без терапии ИТК включен в методические рекомендации по лечению ХМЛ в РФ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. На основании проведенного проспективного исследования установлена безопасность отмены терапии ИТК у больных ХМЛ с предшествующим стабильным глубоким МО при условии регулярного молекулярного мониторинга, возможность наблюдения без терапии у половины больных и восстановление большого молекулярного ответа (БМО) у всех больных после возобновления лечения в случае молекулярного рецидива.

2. Большая длительность терапии ИТК и глубина МО как минимум 4,5 являются благоприятными факторами сохранения РБЛ; уровень транскрипта BCR-ABL после отмены ИТК является определяющим фактором для прогнозирования молекулярного рецидива.

3. Прекращение терапии ИТК оказывает положительное влияние на качество жизни больных ХМЛ в связи с разрешением явлений токсичности и частичным регрессом симптомов сопутствующих заболеваний. Развитие костно-мышечного болевого синдрома после прекращения терапии ИТК представляет собой преходящее и контролируемое нежелательное явление, не требующее возобновления приема ИТК.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов работы подтверждена изучением научной литературы, использованием стандартных молекулярно-генетических методов исследования в соответствии с российскими и международными рекомендациями. В исследование включено достаточное количество больных для осуществления корректной статистической обработки полученных данных.

Полученные результаты представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конгрессах, съездах и конференциях: на IV Конгрессе гематологов России (Москва, 2018 г), на 23-м конгрессе Европейского общества гематологов (Стокгольм, 2018 г), на 24-м конгрессе Европейского общества гематологов (Амстердам, 2019 г), на 60-м съезде Американского общества гематологов (Сан-Диего, 2018 г), на 61-м съезде Американского общества гематологов (Орlando, 2019 г), на VI Евразийском гематологическом форуме (Москва, 2019 г), на 7-м съезде Общества гематологической онкологии (Хьюстон, 2019 г), на Научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы клинической гематологии» (Санкт-Петербург, 2019 г).

Апробация диссертации состоялась 22.06.2020 г. на заседании проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии», был представлен научный доклад по результатам завершеного исследования (протокол № 6).

## Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ: 7 полнотекстовых статей, из них 4 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований; 12 тезисов.

## Объем и структура работы

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 рисунками и 12 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и клинической характеристики больных, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 95 литературных источников: 8 отечественных и 87 зарубежных.

## Пациенты и методы исследования

### Критерии включения и дизайн исследования

*Условия проведения исследования:*

- Пациенты с Ph-позитивным ХМЛ наблюдались в научно-консультативном отделении миелопролиферативных заболеваний ФГБУ НМИЦ Гематологии МЗ РФ в период с 2015 по 2019 гг в рамках клинической апробации министерства здравоохранения РФ «Метод наблюдения за больными хроническим миелолейкозом с глубокой молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования» (ID№ 18-10);

- Исследование проводилось в рамках инициативной НИР «Динамика BCR-ABL-положительного лейкозного клона и факторы сохранения молекулярной ремиссии при хроническом миелолейкозе после прекращения таргетного воздействия ингибиторов тирозинкиназ», № ГР – АААА-А16-116011810130-9.

*Критерии включения в исследование:* больные ХМЛ старше 18 лет в хронической фазе (ХФ); терапия любыми ИТК в качестве 1 или 2 линии лечения; длительность терапии ИТК перед включением в исследование не менее 3 лет; длительность глубокого МО (как минимум МО4) не менее 2 лет; подтверждение наличия глубокого МО перед отменой ИТК в стандартизированной лаборатории ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ; пациенты с неудачей терапии иматинибом в анамнезе, а также пациенты с предшествующей неудачной попыткой отмены терапии могли быть включены в исследование.

*Дизайн исследования:*

Исходное состояние пациентов оценивалось на скрининге не более чем за 6 недель до прекращения приема ИТК. Процедуры скрининга включали в себя: сбор демографических данных и информации об анамнезе заболевания; количественную оценку уровня транскрипта

BCR-ABL; данные физикального обследования; клинический и биохимический анализы крови; сбор информации о сопутствующих заболеваниях и НЯ терапии ИТК; заполнение пациентом опросников оценки качества жизни.

После прекращения терапии количественная оценка уровня транскрипта BCR-ABL проводилась ежемесячно в первые 6 месяцев наблюдения без терапии, каждые 2 месяца в месяцы 6—12 и каждые 3 месяца, начиная со 2 года наблюдения без терапии. В эти же контрольные точки проводилась клиническая оценка состояния пациентов. Оценка показателей качества жизни проводилась путем заполнения пациентами опросников качества жизни в следующие контрольные точки: на скрининге, через 1, 3, 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев наблюдения без терапии.

Молекулярным рецидивом считали утрату БМО (однократное повышение уровня транскрипта BCR-ABL > 0,1). В случае развития молекулярного рецидива возобновляли терапию тем же ИТК, что и до прекращения лечения (рисунок 1). Молекулярный мониторинг, клиническая оценка и оценка качества жизни больных с молекулярным рецидивом после возобновления терапии ИТК проводилась каждые 3 месяца до повторного достижения глубокого МО плюс 6 месяцев, после чего пациенты завершали участие в исследовании.

#### Характеристика пациентов

В исследование были включены 98 пациентов. Сводная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика 98 больных ХМЛ, включенных в исследование

Возраст на момент отмены ИТК, лет, Ме (мин-макс)	46 (22-80)
Пол (м:ж), n (%)	49(50):49(50)
Высокий риск Sokal, n (%)	10 (10,2)
Высокий риск ELTS, n (%)	2 (2)
Общая длительность терапии ИТК до отмены, лет, Ме (мин-макс)	8,3 (3-16,2)
Длительность глубокого МО до отмены терапии ИТК, лет, Ме (мин-макс)	3,2 (2-10,7)
Глубина МО на момент прекращения терапии МО4:МО4.5, n (%)	10(10,2):88(89,8)
Повторная попытка прекращения терапии, n (%)	8 (8,2%)

На момент включения в исследование терапию иматинибом в первой линии получали 67 (68%) больных. ИТК2 получал 31(31,6%) больной, из них у 29 (94%) больных проводилась терапия нилотинибом; у 2 (6%) – дазатинибом. ИТК2 в качестве 1 линии лечения получали 10 (30%) больных, 21 (65%) больной получали ИТК2 в качестве 2 линии лечения. Причинами перевода на ИТК2 были: неудача терапии иматинибом у 9 (45%) больных, непереносимость иматиниба у 11 (55%) больных.



## Методы исследования

Молекулярные исследования проводили в молекулярно-генетической лаборатории ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ, которая прошла международную стандартизацию и имеет индекс пересчета 1,1 по международной шкале (international scale; IS).

Для количественного определения мРНК химерного гена bcr-abl в клиническом материале (периферической крови) проводили исследования методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» согласно стандартизированной методике [Branford S. и соавт., 2006, Куцев С.И. и соавт., 2008].

Исследование качества жизни проводили совместно с отделом мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Качество жизни оценивалось с помощью опросника RAND SF-36 и шкалы ZARS.

Опросник RAND SF-36 состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 функциональных шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). После проведения шкалирования (перевода необработанных данных в баллы качества жизни) результаты исследования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника, тем лучше показатель качества жизни. На основе шкал опросника RAND SF-36 методом интегральных профилей вычислялся интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ).

Шкала тревожности (Zung Anxiety Rating Scale – ZARS) – тест для самооценки тревожных расстройств. По результатам ответов на все 20 пунктов шкалы определяется суммарный балл: 20-44 – норма.

## Статистическая обработка данных

При анализе результатов отмены терапии ИТК использовали методы описательной статистики и частотного анализа. Выживаемость без молекулярного рецидива (ВБМР) рассчитывалась от даты прекращения приема ИТК с использованием метода Каплана-Майера. Сравнительный анализ выживаемости проводился с использованием Лог-ранг критерия и с помощью регрессии Кокса для непрерывных переменных. Многофакторный анализ проводился с применением регрессионного анализа Кокса. Для сравнения количественных данных использовался критерий Манна — Уитни. Для расчета кумулятивной частоты восстановления БМО и МО4 использовали функцию оценки кумулятивной частоты событий (CIF), отсчет времени начинали от даты возобновления терапии.

При проведении статистического анализа показателей качества жизни использовались параметрические и непараметрические методы. Для сравнения распределения пациентов в

группах в зависимости от пола и возраста использовали критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при уровне  $p \leq 0,05$ .

## Результаты исследования

### Выживаемость без потери БМО

Ме времени наблюдения больных ХМЛ после прекращения терапии ИТК на момент выполнения анализа составила 36 месяцев (24-53 месяца). Потеря БМО после отмены ИТК была зафиксирована у 48 (49%) из 98 больных. Большинство молекулярных рецидивов ( $n=42$ , 87%) были зарегистрированы в течение первых 6 месяцев наблюдения без терапии, из них 31 (64,5%) – в течение первых 3 месяцев после отмены лечения. Ме времени до потери БМО составила 3 месяца (1 - 28 месяцев). Развития гематологических рецидивов не отмечалось. Всем 48 больным с молекулярным рецидивом была возобновлена терапия ИТК. Ни у одного больного не было возобновлено лечение без потери БМО.

Выживаемость без потери БМО после прекращения приема ИТК составила 57%, 54%, 52% и 51% через 6, 12, 24 и 36 месяцев соответственно (рисунок 2А).

У 8 пациентов, участвующих в исследовании, ранее предпринималась попытка прекратить лечение. У 6 из 8 больных после второй отмены ИТК был диагностирован молекулярный рецидив. Выживаемость без потери БМО на сроке наблюдения 24 месяца составила 25% у пациентов с повторной попыткой прекращения лечения, и 53% у больных, прекративших лечение в первый раз, различия статистически не значимы ( $p=0,116$ , рисунок 2Б).

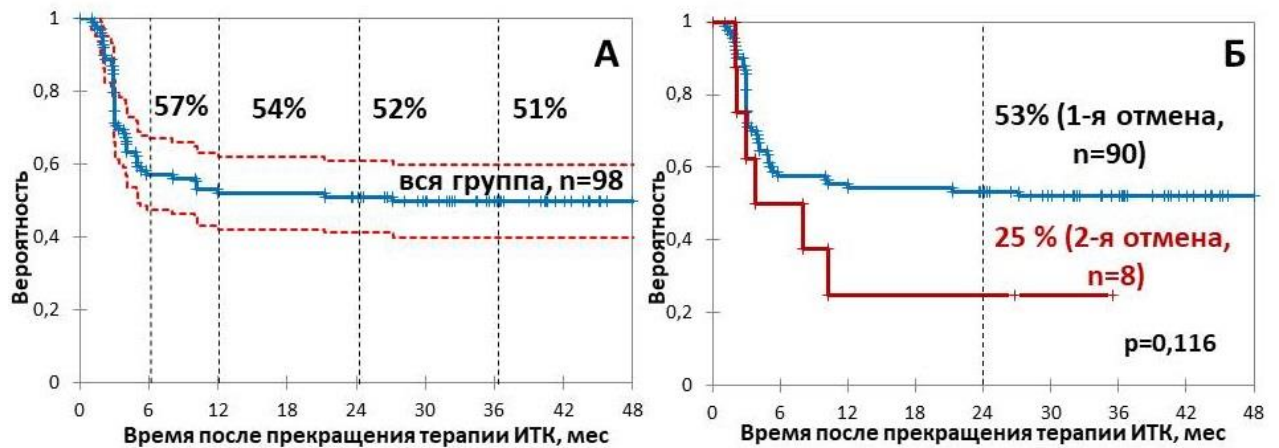


Рисунок 2. Выживаемость без потери БМО у больных ХМЛ после прекращения терапии ИТК: А - Все больные, Б - Больные с первой и второй отменой ИТК

Учитывая, что в исследовании была запланирована оценка факторов, влияющих на первую попытку прекращения лечения, а также почти в 2 раза более низкую выживаемость без потери БМО при повторной отмене ИТК, 8 пациентов с неудачей отмены лечения в анамнезе были в дальнейшем исключены из анализа факторов сохранения ремиссии.

### Выживаемость без потери БМО от момента потери МО4

Из 90 пациентов (исключая больных с повторной попыткой прекращения терапии) у 37 (41%) была зафиксирована потеря МО4 в пределах БМО (уровень транскрипта BCR-ABL в пределах 0,01% - 0,1%) в период наблюдения без терапии. У 28 (76%) из 37 больных впоследствии произошла потеря БМО (молекулярный рецидив), у 9 (24%) пациентов сохранялся БМО, и они продолжали наблюдаться без терапии.

Для того, чтобы определить вероятность потери БМО после утраты глубокого МО, проведен анализ выживаемости без молекулярного рецидива с момента впервые зарегистрированной потери МО4, в том числе и в зависимости от срока, на котором эта потеря произошла.

Выживаемость без потери БМО от момента потери МО4 составила 29% к 12 месяцу и 24% к 36 месяцу наблюдения без терапии (рисунок 3А).

Для оценки взаимосвязи срока потери МО4 в пределах БМО с развитием молекулярного рецидива, мы выполнили сравнительный анализ выживаемости без потери БМО в 2 группах больных: пациенты, у которых потеря МО4 зафиксирована на сроках  $\leq 3$  месяцев после отмены (n=24), и пациенты, у которых потеря МО4 зафиксирована на сроках  $> 3$  месяцев после отмены (n=13). Выживаемость без потери БМО к сроку наблюдения без терапии 36 месяцев составила 54% в группе больных с потерей МО4 на сроках  $> 3$  месяцев, и 8% в группе больных с потерей МО4 на сроках  $\leq 3$  месяцев ( $p=0,0004$ , рисунок 3Б).

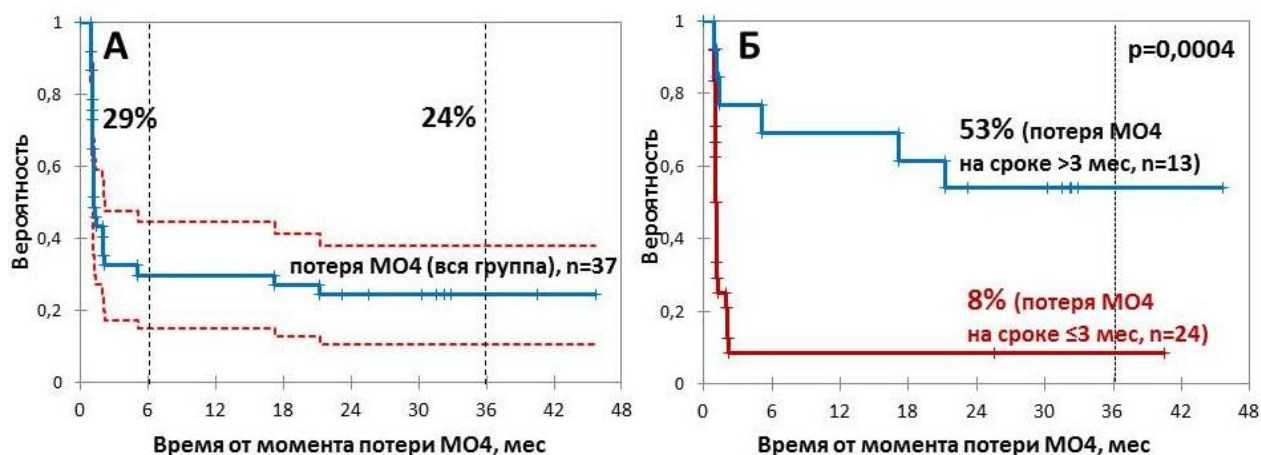


Рисунок 3. Выживаемость без потери БМО от момента первой потери МО4 у больных ХМЛ в период наблюдения без терапии ИТК: А - Все больные, Б - Больные с потерей МО на сроках  $> 3$  мес и  $\leq 3$  мес

В результате проведенного анализа выявлено, что потеря МО4 в течение первых 3 месяцев после отмены терапии ассоциирована с высокой вероятностью потери БМО в дальнейшем, в то время как при потере МО4 на сроках более 3 месяцев половина пациентов сохраняет БМО к моменту анализа.

## **Факторы, ассоциированные с сохранением молекулярной ремиссии после прекращения терапии ИТК**

### **Однофакторный анализ**

Для выявления прогностических факторов сохранения РБЛ на первом этапе был выполнен однофакторный анализ. В анализ вошли следующие факторы: пол, возраст, группа риска Sokal на момент установления диагноза, длительность терапии ИТК, длительность глубокого МО, глубина ответа на момент включения в исследование (МО4 против МО4.5), препарат ИТК и линия терапии до отмены, наличие в анамнезе резистентности к иматинибу. Факторы длительности терапии и длительности глубокого МО анализировались как непрерывный ряд данных.

По результатам однофакторного анализа, факторами, достоверно влияющими на выживаемость без потери БМО после отмены терапии ИТК, оказались длительность терапии ИТК, длительность глубокого МО и глубина МО на момент прекращения лечения.

У больных с глубиной ответа МО4.5 отмечено достоверное преимущество в сохранении БМО после отмены ИТК по сравнению с больными с глубиной ответа МО4. Молекулярный рецидив произошел у 34 пациентов из 81 с МО4.5 и у 8 из 9 пациентов с МО4, выживаемость без потери БМО к 24 месяцу наблюдения без терапии составила 59% и 11% соответственно ( $p=0,0002$ ).

Длительность терапии ИТК и длительность глубокого МО также оказалась значимыми факторами, ассоциированным с сохранением молекулярной ремиссии после прекращения лечения; с увеличением длительности терапии ИТК и длительности глубокого МО повышается вероятность сохранения БМО после отмены ИТК ( $p=0,0131$  и  $p=0,0468$  для факторов длительности терапии и длительности глубокого МО соответственно).

Факторы, показавшие свою значимость на этапе однофакторного анализа, включались в многофакторный анализ. Следует отметить, что длительность терапии ИТК и длительность глубокого МО являлись взаимосвязанными факторами: при увеличении длительности терапии иматинибом увеличивалось и время до первого достижения глубокого МО. Кроме того, у пациентов с длительным сроком терапии не всегда возможно корректно определить дату достижения глубокого МО из-за отсутствия молекулярного мониторинга на начальных этапах терапии. Учитывая эти данные, принято решение включить в многофакторный анализ длительность терапии и глубину МО.

### **Многофакторный анализ**

С целью определения независимых предикторов выживаемости без молекулярного рецидива проведен многофакторный анализ. По данным многофакторного анализа, выполненного на всей группе больных, независимым предиктором, ассоциированным с

выживаемостью без молекулярного рецидива оказалась глубина МО на момент отмены лечения (МО4 против МО4.5;  $p=0,0068$ , OR= 3,1451, 95% ДИ 1,3725 - 7,2070 ).

Длительность терапии оказалась незначима. Учитывая, что Ме длительности терапии ИТК2 в 1 линии достоверно меньше, чем у больных, получавших иматиниб и ИТК2 во 2 линии (рисунок 5А), однако различий в выживаемости не было установлено (рисунок 5Б), мы провели дополнительный анализ, в который были включены 80 больных с сопоставимыми сроками терапии.

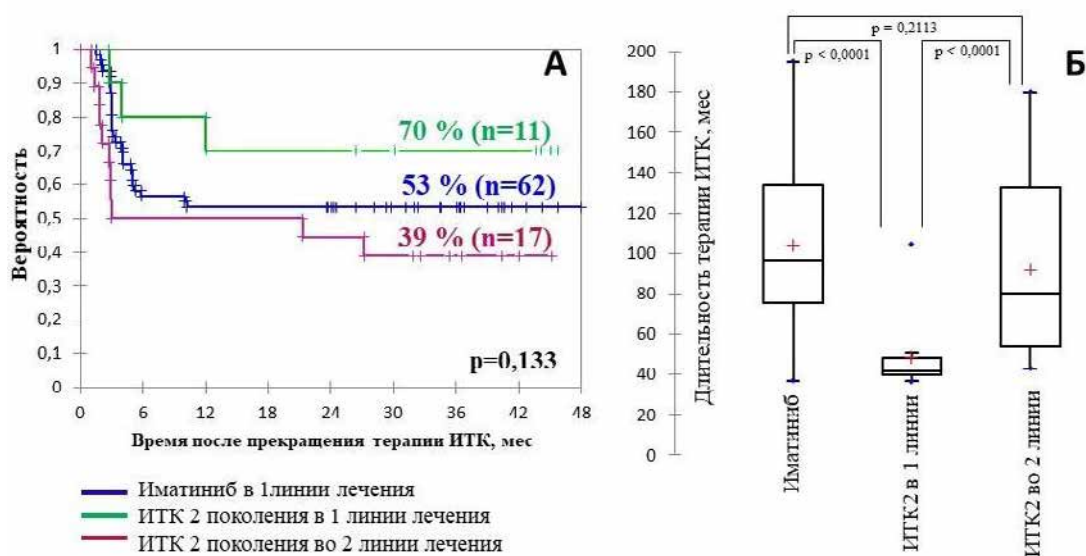


Рисунок 5. А – Сравнительный анализ выживаемости без потери БМО (А) и длительности терапии (Б) у больных, получавших иматиниб, ИТК 2 в качестве 1 и 2 линий лечения на момент включения в исследование

По результатам дополнительного анализа, независимыми предикторами выживаемости без молекулярного рецидива являлись как длительность терапии ИТК ( $p=0,0016$ , OR=1,2025, 95% ДИ 1,0722 - 1,3486) так и глубина МО на момент отмены лечения ( $p=0,0005$ , OR=4,8292, 95% ДИ 2,0009 - 11,6555).

### Длительность терапии ИТК

В группе пациентов, получавших терапию иматинибом в 1 линии ( $n=80$ ), мы исследовали, как именно длительность терапии влияет на выживаемость без потери БМО после отмены.

Для определения оптимального уровня разделения по длительности терапии в контексте влияния на выживаемость без молекулярного рецидива был проведен анализ с применением метода определения минимального р-значения (таблица 5).

Таблица 5. Определение оптимального уровня разделения по длительности терапии у пациентов, получавших иматиниб в качестве первой линии терапии (n=80)

Срок разделения	ВБМР* $\leq$ срока, %	n больных	ВБМР* $>$ срока, %	n больных	Значение p
48 мес	50	6	51	74	0,85
<b>60 мес</b>	<b>29</b>	<b>14</b>	<b>56</b>	<b>66</b>	<b>0,02</b>
72 мес	29	24	60	56	0,0009
<b>78 мес</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>64</b>	<b>53</b>	<b>0,0001</b>
84 мес	31	29	63	51	0,0013
96 мес (медиана)	47	39	73	41	0,008
108 мес	40	47	67	33	0,0187
120 мес	39	53	74	27	0,005
132 мес	40	57	78	23	0,005
144 мес	46	67	77	13	0,06

\*ВБМР – выживаемость без молекулярного рецидива

Оптимальный уровень разделения по длительности терапии составил 78 месяцев (6,5 лет). Выживаемость без потери БМО на сроке наблюдения после отмены 24 месяца у пациентов с длительностью терапии от 3 до 6,5 лет (n=27) составила 26%, против 64% у больных с длительностью терапии от 6,5 до 16,3 лет (n=53), p= 0,0001.

Минимальный срок терапии, при котором получено значимое различие по выживаемости, составил 60 месяцев (5 лет): 56% у больных с длительностью терапии более 5 лет против 29% у больных с длительностью лечения менее/равно 5 годам (p=0,02).

Группа пациентов с длительностью терапии более 6,5 лет также была разделена по минимальному p-значению на две подгруппы с оптимальным сроком разделения в 138 месяцев (11,5 лет). У пациентов с длительностью терапии от 6,5 лет до 11,5 лет (n=35) выживаемость без потери БМО составила 57%, а в группе от 11,5 до 16,3 лет (n=18) - 83% (p=0,048). Таким образом, мы увидели практически линейную взаимосвязь выживаемости без потери БМО с длительностью терапии ИТК при применении иматиниба в первой линии лечения (рисунок 6).

Также был рассчитан ежегодный прирост показателя выживаемости без потери БМО после отмены ИТК. В группе больных, получавших иматиниб в 1 линии (n=80) при Ме наблюдения 96 месяцев (8 лет) 2х-летняя выживаемость без молекулярного рецидива составила 51% (95% ДИ: 40-62 месяца). Таким образом, на каждый дополнительный условный год терапии приходится увеличение показателя выживаемости без молекулярного рецидива на 6,4%

(+/- 1,4% с учетом 95% ДИ). Данная тенденция сохраняется и в группах с разной длительностью терапии.

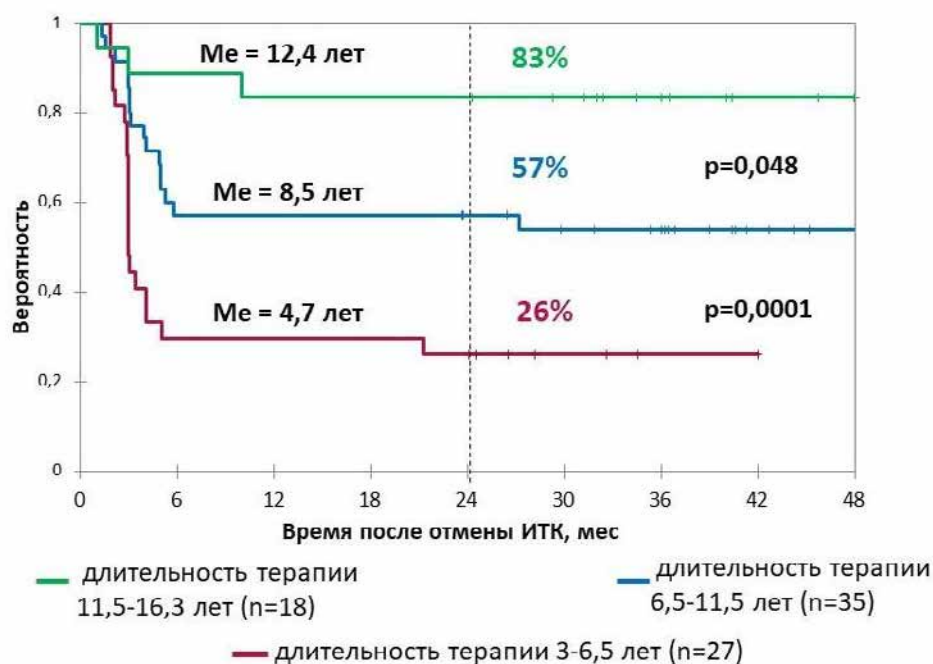


Рисунок 6. Выживаемость без потери БМО в зависимости от длительности терапии ИТК перед прекращением терапии

### Восстановление молекулярного ответа после возврата на терапию ИТК

Терапия ИТК была возобновлена у всех 48 больных, потерявших БМО. Ме времени от момента диагностики рецидива до начала терапии составила 17 дней (6 – 254 дня).

У всех пациентов, возобновивших лечение, БМО был восстановлен к 15 месяцу а глубокий МО4 к 30 месяцу наблюдения без терапии при Ме времени после возобновления 28 месяцев (6-51 месяц) на момент выполнения анализа. Таким образом, вероятность восстановления БМО и МО4 к 3-му году наблюдения составила 100%. Ме времени до восстановления БМО составила 3,1 месяца (0,4 - 15 месяцев); Ме времени до восстановления МО4 составила 6 месяцев (2,4 – 31 месяц).

### Синдром отмены терапии ИТК

Синдромом отмены считали впервые возникший скелетно-мышечный болевой синдром или нарастание выраженности симптомов, обусловленных существующим заболеванием опорно-двигательного аппарата, в течение первого года наблюдения без терапии ИТК.

Синдром отмены был выявлен у 41(42%) из 98 пациентов. Терапия иматинибом перед отменой проводилась 31 больному с синдромом отмены, терапия ИТК 2 поколения - 10 больным (нилотиниб - 9, дазатиниб - 1). Синдром отмены проявлялся артралгиями, миалгиями, оссалгиями или их сочетанием у 19 (46%), 3 (7%), 2 (5%) и 17 (41%) больных соответственно.

Болевой синдром 1-2 степени был у 39 (95%) пациентов, 3 степени - у 2 (5%) больных. Противовоспалительная и/или обезболивающая терапия потребовалась 21 (51%) больному с синдромом отмены.

Ме времени до появления синдрома отмены составила 2 месяца (1-7 месяцев). Ме продолжительности составила 5 месяцев (1 – 25 месяцев). К моменту проведения анализа синдром отмены полностью разрешился у 37 (90%) больных: у 33 из них в период наблюдения без терапии, у 4 - после возобновления терапии ИТК вследствие потери БМО.

Факторами, ассоциированными с развитием синдрома отмены, были старший возраст пациентов ( $p=0.039$ ) и более длительная терапия ИТК на момент прекращения лечения ( $p=0.001$ ) (таблица 6). Другие факторы, такие как пол, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), группа риска Sokal, вид ИТК и наличие заболеваний опорно-двигательной системы аппарата в анамнезе, были незначимы.

Для оценки взаимосвязи синдрома отмены и вероятности сохранения БМО был выполнен лендмарк-анализ, с использованием 2-х месячного лендмарка. Выявлена тенденция к более низкой ВБМР к 12 месяцам наблюдения в группе больных с наличием синдрома отмены в течение 2 месяцев после отмены ( $n=27$ ): 66% против 42% у больных без синдрома отмены ( $n=59$ ), однако различия статистически не значимы ( $p=0,095$ ).

### **Качество жизни больных ХМЛ перед прекращением терапии ИТК**

Выполнен сравнительный анализ показателей качества жизни больных ХМЛ перед отменой терапии и соответствующих показателей условно здоровых респондентов по данным опросника SF-36. Показатели качества жизни в группе больных ХМЛ перед отменой ИТК были несущественно ниже, чем в группе сравнения, по большинству шкал. Статистически значимые различия выявлены лишь по шкале физического функционирования ( $p<0,05$ ).

Проведен анализ показателей качества жизни больных ХМЛ в зависимости от проявлений токсичности терапии ИТК на момент включения в исследование: в группе больных с токсичностью 2-3 степени ( $n=18$ ) выявлены более низкие показатели качества жизни, чем у больных без токсичности ( $n=37$ ) и с токсичностью 1 степени ( $n=42$ ). Статистически значимые различия выявлены по шкалам ролевое физическое функционирования и жизнеспособности (рисунок 9А).

Также выполнен анализ показателей качества жизни больных ХМЛ в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование: средние показатели качества жизни статистически значимо ниже по всем шкалам SF-36, за исключением психического здоровья, в группе больных с сопутствующими заболеваниями в стадии обострения ( $n=42$ ) по сравнению с больными без сопутствующих заболеваний ( $n=16$ ) и с



сопутствующими заболеваниями вне обострения (n=39). ИПКЖ также статистически значимо ниже в этой группе больных (рисунок 9Б).

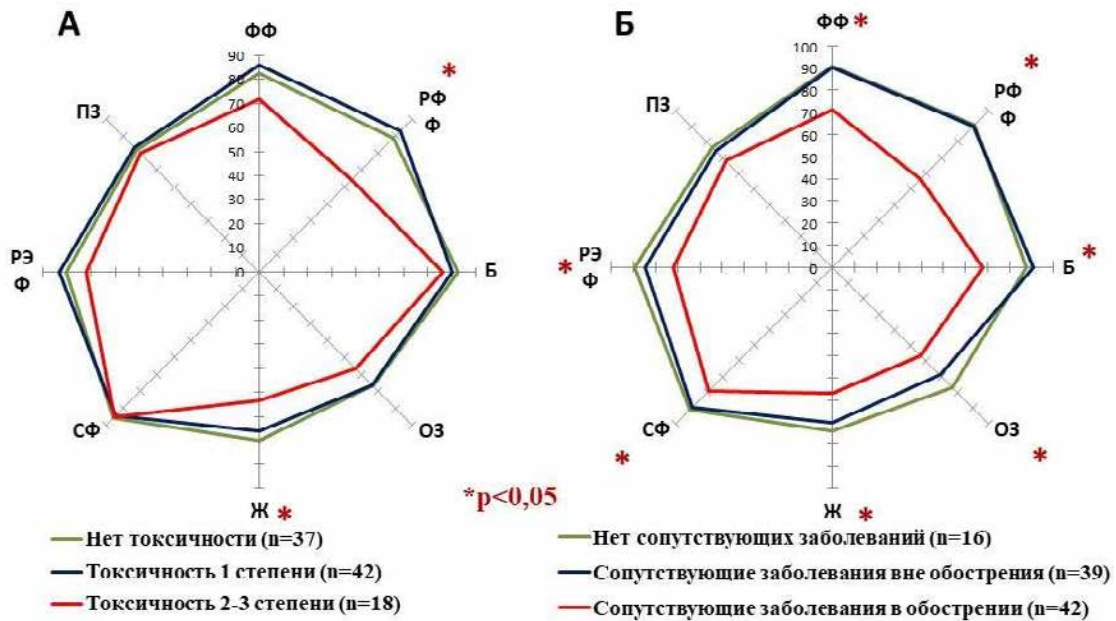


Рисунок 9. Сравнительный анализ показателей качества жизни в зависимости от наличия токсичности ИТК (А) и сопутствующих заболеваний (Б) перед отменой терапии

### Качество жизни больных ХМЛ после прекращения терапии ИТК

Через 3 месяца без терапии у 95% больных токсичность ИТК полностью разрешилась, поэтому анализировались средние изменения шкал опросника SF-36 в зависимости от наличия токсичности на момент скрининга. Наиболее выраженные положительные изменения выявлены в группе пациентов, имевших токсичность 2 степени (n=15): установлено статистически значимое повышение показателей по шкалам ролевого физического функционирования, общего здоровья, и жизнеспособности (рисунок 10А).

Также анализировались средние изменения шкал опросника SF-36 через 3 месяца без терапии по сравнению с исходными данными у 11 пациентов без сопутствующих заболеваний, у 31 пациента с наличием сопутствующих заболеваний вне обострения и у 30 больных с сохраняющимся обострением сопутствующих заболеваний. Наибольшие изменения наблюдались в группе больных с сохраняющимся обострением сопутствующих заболеваний. Через 3 месяца наблюдения без терапии статистически значимое улучшение выявлено по шкалам общего здоровья, жизнеспособности, психического здоровья (рисунок 10Б). ИПКЖ в этой группе больных также статистически значимо выше через 3 месяца без терапии по сравнению с исходным показателем.

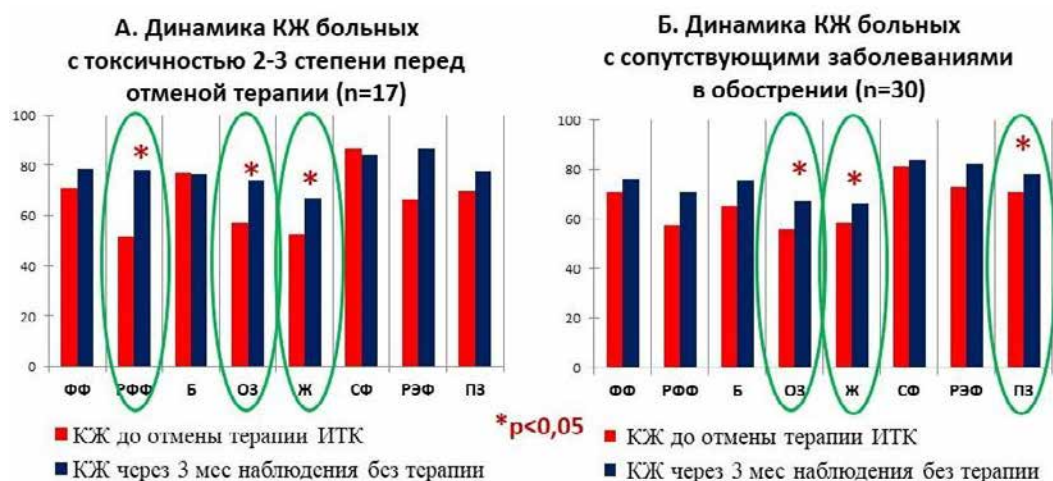


Рисунок 10. Динамика показателей качества жизни через 3 месяца наблюдения без терапии у больных с токсичностью 2-3 степени (А) и сопутствующими заболеваниями в обострении (Б)

Проведен сравнительный анализ показателей качества жизни в группах больных без синдрома отмены ИТК (n=54) и с его наличием (n=27) через 3 месяца наблюдения без лечения. У больных с синдромом отмены показатели несколько ниже, чем у больных без синдрома отмены; статистически значимые различия обнаружены для ролевого физического функционирования и боли (рисунок 11).

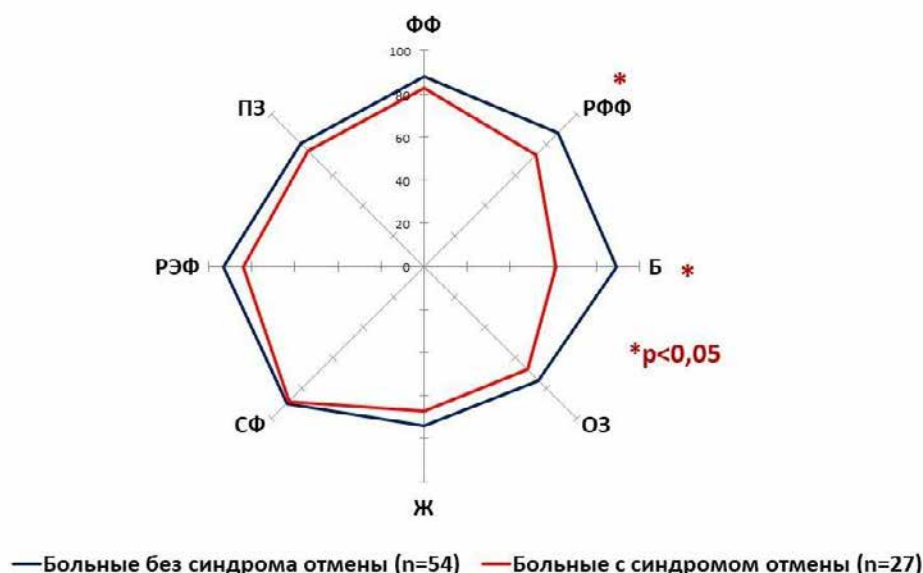


Рисунок 11. Качество жизни больных ХМЛ через 3 месяца после отмены терапии ИТК в зависимости от наличия синдрома отмены

В общей группе больных ХМЛ, прошедших все контрольные точки исследования (1, 3, 6 и 12 месяцев после отмены терапии (n=30)), в течение года после отмены лечения по большинству шкал опросника SF-36 выявлена тенденция к улучшению показателей.

Статистически значимые изменения установлены для шкал физического функционирования, общего здоровья и ролевого эмоционального функционирования (рисунок 12). ИПКЖ через 12 месяцев наблюдения без терапии увеличился до 0,716 против 0,619 до отмены ИТК; однако различия статистически не значимы.

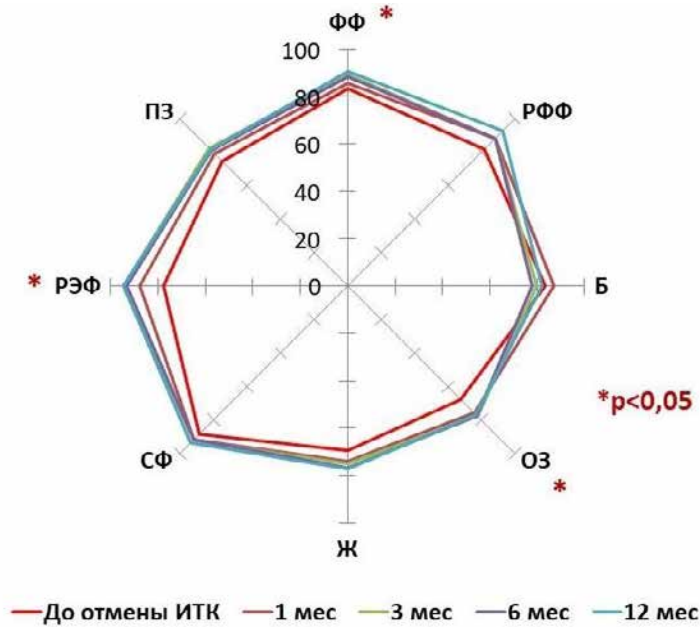


Рисунок 12. Динамика показателей качества жизни больных ХМЛ в течение года после отмены терапии по сравнению с исходными показателями (n=30)

### Уровень тревожности больных ХМЛ

Средний суммарный балл тревожности у больных ХМЛ на всех сроках исследования не превышал нормальных значений (норма 20-44 балла). В динамике выявлено статистически значимое снижение среднего суммарного балла по шкале тревожности у больных ХМЛ в течение года после отмены ИТК по сравнению с аналогичным значением показателя тревожности до отмены ИТК.

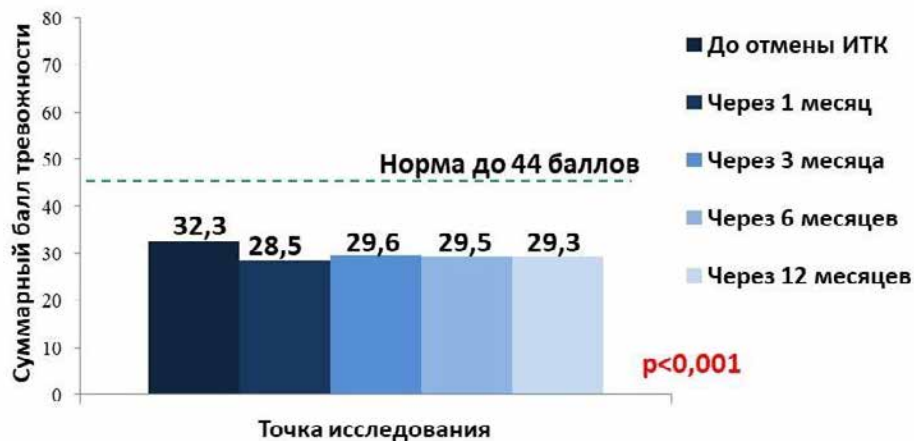


Рисунок 13. Уровень тревожности больных ХМЛ в течение года после отмены терапии ИТК по сравнению с исходными показателями (n=30)

## Заключение

Данная работа позволила включить в проспективное исследование метода наблюдения в РБЛ 98 взрослых пациентов с ХФ ХМЛ и стабильным глубоким МО. С учетом соответствия полученных результатов выживаемости без потери БМО и данных крупных международных исследований, эффективность изучаемого метода соответствует ожидаемой. Безопасность наблюдения в РБЛ подтверждается 100% отсутствием прогрессирования заболевания и быстрым восстановлением БМО после возобновления терапии ИТК. Дополнительной ценностью применяемого метода является возможность купирования НЯ терапии ИТК. Клинически значимые осложнения отмены лечения (синдром отмены) не превышали ожидаемых значений и поддавались коррекции.

Основываясь на накопленной информации о РБЛ, в современных рекомендациях предлагается изменить тактику ведения больных ХМЛ со стабильным глубоким МО, однако вопрос о селекции наилучших кандидатов для отмены ИТК и наблюдения в РБЛ остается открытым. В новые клинические рекомендации по терапии ХМЛ European Leukemia Net 2020 включен перечень обязательных требований при рассмотрении возможности наблюдения в РБЛ: обязательные и оптимальные критерии [Hochhaus A. и соавт., 2020]. Оптимальными критериями признаны длительность терапии ИТК более 5 лет, длительность глубокого МО4 не менее 3 лет и глубокого МО4.5 не менее 2 лет. Обязательными критериями являются хроническая фаза ХМЛ, информированность пациента и его согласие на частый мониторинг после отмены терапии, доступ к стандартизированной молекулярной лаборатории с возможностью быстрого получения результата. Наблюдение в РБЛ не рекомендовано при резистентности к терапии ИТК в анамнезе, наличии атипичного транскрипта (p190, p230).

В обновленные российские клинические рекомендации внесена опция по наблюдению в РБЛ, основные принципы отбора пациентов совпадают с рекомендациями европейских экспертов. В числе необходимых для отмены лечения в клинической практике критериев называются длительность терапии ИТК не менее 3 лет, глубокий МО не менее МО4 на протяжении как минимум 2 лет. Особо отмечается важность своевременного обеспечения пациентов ИТК (в течение месяца) в случае развития молекулярного рецидива.

Следует учитывать, что основываясь на клинических факторах, не всегда возможно провести точную стратификацию пациентов в соответствии с вероятностью рецидива. Потенциальные медицинские риски продолжения и отмены терапии ИТК, понимание всех «за» и «против» данного подхода необходимо оценивать в каждом конкретном случае.

## Выводы

1. Трехлетняя выживаемость без потери большого молекулярного ответа у больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом после отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ

составила 51%. При возобновлении терапии большой и глубокий молекулярный ответ восстановлены у всех больных; медиана времени до восстановления составила большого и глубокого молекулярного ответа составила 3 и 6 месяцев соответственно.

2. Независимыми факторами, связанными с сохранением большого молекулярного ответа у больных ХМЛ после отмены лечения, являлись длительность терапии ингибиторами тирозинкиназ и глубина молекулярного ответа МО<sub>4,5</sub> на момент прекращения лечения. Каждый дополнительный год терапии ингибиторами тирозинкиназ увеличивал вероятность сохранения большого молекулярного ответа в среднем на 6%. Потеря молекулярного ответа МО<sub>4</sub> в течение первых 3 месяцев после отмены терапии ассоциирована с высокой вероятностью дальнейшей потери большого молекулярного ответа.

3. Скелетно-мышечный болевой синдром после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ (синдром отмены) зафиксирован у 42% пациентов. Возникновение синдрома отмены ассоциировано со старшим возрастом больных и с более длительным сроком терапии ингибиторами тирозинкиназ. Синдром отмены не связан с риском развития молекулярного рецидива.

4. Достоверное снижение показателей качества жизни больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом до отмены терапии отмечалось у больных с токсичностью 2-3 степени (19% больных) и обострением сопутствующих заболеваний (43% больных). Уровень тревожности у больных ХМЛ на всех сроках исследования не превышал нормальных значений.

5. После отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ установлено статистически значимое улучшение качества жизни по показателям физического функционирования, общего здоровья и ролевого эмоционального функционирования. Развитие синдрома отмены обратимо снижало качество жизни больных ХМЛ по показателю боли.

### **Практические рекомендации**

1. Учитывая 50% выживаемость без потери БМО к 3 году и восстановление БМО в 100% случаев возобновления лечения, подход наблюдения без терапии больных ХМЛ с глубоким МО допустимо использовать в клинической практике.

2. Основываясь на результатах определения оптимального уровня разделения по длительности терапии, наблюдение без лечения рекомендуется больным с длительностью терапии ИТК не менее 5 лет (минимальный срок терапии, при котором получено значимое различие по выживаемости).

3. Рекомендуется отмена терапии у пациентов с длительностью глубокого МО не менее 2 лет, наличие как минимум МО<sub>4,5</sub> на момент отмены терапии.

4. Рекомендуется использовать потерю БМО как критерий молекулярного рецидива и возврата к терапии ИТК.

5. Учитывая, что большинство молекулярных рецидивов происходит в течение первых 6 месяцев после отмены терапии, в этот период необходим ежемесячный молекулярный контроль, далее до года наблюдения 1 раз в 2 месяца; начиная со 2 года – 1 раз в 3 месяца.

6. Обязательными условиями прекращения терапии должны быть проведение молекулярного контроля в стандартизированной лаборатории с возможностью быстрого получения результатов анализов (в течение 2-4 недель), а также возможность своевременного возврата к терапии ИТК (в срок не более 1 месяца).

7. Вопрос наблюдения без терапии пациентов с резистентностью к иматинибу в анамнезе в клинической практике остается спорным. В случае наличия у пациента в анамнезе неудачи терапии 1 линии рекомендуется индивидуальная оценка рисков и пользы применения подхода наблюдения в РБЛ.

8. Следует информировать пациентов о возможности развития в 30-40% случаев скелетно-мышечного болевого синдрома – синдрома отмены, который может ухудшать качество жизни больных, но является обратимым. При выраженном болевом синдроме, ограничении двигательной активности, показано лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. В случае развития синдрома отмены  $\geq 3$  степени, и/или обострения после отмены ИТК имеющихся заболеваний опорно-двигательного аппарата, рекомендуется консультация ревматолога для подбора необходимой терапии.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Петрова А.Н., Челышева Е.Ю., Туркина А.Г. Ремиссия без лечения у больных хроническим миелолейкозом (обзор литературы). Онкогематология, Том 14, № 3 (2019); 12-22.
2. Петрова А.Н., Ионова Т.И., Челышева Е.Ю., Зинковская А.В., Быкова А.В., Красикова П.С., Немченко И.С., Никитина Т.П., Порфирьева Н.М., Шухов А.О., Цыба Н.Н., Туркина А.Г. Оценка качества жизни у больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом после отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ: результаты предварительного анализа. Вестник межнационального центра исследования качества жизни. 2018; 31–32: 25–34.
3. Petrova A., Chelysheva E., Shukhov O., Bykova A., Nemchenko I., Gusarova G., Tsyba N., Julakian U., Shuvaev V., Fominykh M., Martynkevich I., Ionova T., Turkina A. Withdrawal Syndrome after Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in the Russian Prospective Study RU-SKI. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. Vol. 20, No. 5, 267-271.
4. Туркина А.Г., Челышева Е.Ю., Шуваев В.А., Гусарова Г.А., Быкова А.В., Шухов О.А., Петрова А.Н., Вахрушева М.В., Горячева С.Р., Колосова Л.Ю., Красикова П.С., Фоминых М.С., Мартынкевич И.С., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б., Савченко В.Г. Результаты наблюдения без терапии ингибиторами тирозинкиназ больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом. Терапевтический архив 12, 2017, 86–96.
5. Петинати Н.А., Петрова А.Н., Челышева Е.Ю., Шухов О.А., Быкова А.В., Немченко И.С., Сац Н.В., Туркина А.Г., Дризе Н.И. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки у больных хроническим миелоидным лейкозом перед отменой терапии ингибиторами тирозинкиназ. Клеточные технологии в биологии и медицине, 2019, Номер 2, с. 128-132
6. S. Smirnikhina, E. Chelysheva, A. Lavrov, K. Kochergin-Nikitsky, I. Mozgovoy, E Adilgereeva, O Shukhov, A Petrova, A. Bykova, A. Abdullaev, A Turkina, S. Kutsev. Genetic markers of stable molecular remission in chronic myeloid leukemia after targeted therapy discontinuation. Leukemia & Lymphoma, 2018, Oct; 59(10): 2512-2515.
7. Шатохина Е.А., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю., Шухов О.А., Петрова А.Н., Ковригина А.М., Круглова Л.С., Раненко Е.В., Носикова П.Г. Специфика дерматологических нежелательных явлений ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL и их влияние на качество жизни больных хроническим миелоидным лейкозом. Медицинский алфавит. – 2020. – №. 6. – С. 72-76.
8. Петрова А.Н., Челышева Е.Ю., Шухов О.А., Быкова А.В., Немченко И.С., Гусарова Г.А., Гурьянова М.А., Поспелова О.М., Цыба Н.Н., Ионова Т.И., Туркина А.Г.

Синдром отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом в проспективном клиническом исследовании по наблюдению в ремиссии без лечения. Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. С. 111-112.

9. Чельшева Е.Ю., Петрова А.Н., Шухов О.А., Быкова А.В., Немченко И.С., Поспелова О.М., Гурьянова М.А., Шуваев В.А., Фоминых М.С., Мартынкевич И.С., Пошивай А.А., Высоцкая Л.Л., Гусарова Г.А., Цыба Н.Н., Куликов С.М., Голенков А.К., Туркина А.Г. Результаты наблюдения за пациентами с хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ: исторический опыт и данные проспективного многоцентрового исследования. Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. С. 52.

10. Петрова А.Н., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Быкова А.В., Немченко И.С., Гусарова Г.А., Шуваев В.А., Милютин Г.И., Гаврилова Л.В., Высоцкая Л.Л., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б., Мартынкевич И.С., Голенков А.К., Цыба Н.Н., Куликов С.М., Туркина А.Г. Характеристика группы и предварительные результаты проспективного наблюдения за пациентами с хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(1, прил.1), с. 91.

11. Ionova T., Nikitina T., Porfirieva N., Petrova A., Chelysheva E.Yu., Shukhov O.A., Bykova A., Gusarova G., Nemchenko I., Tsyba N., Turkina A.G. The Impact of Comorbidity on Quality of Life in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Deep Molecular Response Who Stopped Therapy By Tyrosine Kinase Inhibitors: results of the RU-SKI trial. 61th meeting of American Hematology Association, Blood 2019. Т. 134. № S1. С. 2925.

12. A. Petrova, E. Chelysheva, O. Shukhov, A. Bykova, G. Gusarova, I. Nemchenko, N. Tsyba, A. Turkina, T. Nikitina, N. Porfirieva, A. Zinkovskaya, T. Ionova. Quality of Life in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Deep Molecular Response Who Stopped Therapy By Tyrosine Kinase Inhibitors: Interim Results of Russian Prospective Multicenter Trial RU-SKI. 60th meeting of American Hematology Association. Blood 2018 132:302.

13. A. Petrova, E. Chelysheva, O. Shukhov, A. Bykova, I. Nemchenko, G. Gusarova, N. Tsyba, T. Ionova, A. Turkina. Withdrawal syndrome after tyrosine kinase inhibitors discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia and deep molecular response in a multicenter prospective study (RU-SKI). HemaSphere: June 2019 - Volume 3 - Issue - p 876–877.

14. E. Chelysheva, A. Petrova, O. Shukhov, A. Bykova, I. Nemchenko, G. Gusarova, L. Gavrilova, G. Miliutina, L. Vysotskaia, A. Abdullaev, A. Sudarikov, I. Martynkevich, A. Golenkov, N. Tsyba, S. Kulikov, A. Turkina. First interim analysis of the Russian multicenter prospective study ru-ski: discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia and deep



molecular response. 23rd Congress of European Hematology Association. *Hematologica* 2018; 2(S1/PF374).

15. E. Chelysheva, A. Turkina, V. Shuvaev, A. Bykova, G. Gusarova, O. Shukhov, A. Petrova, M. Vakhrusheva, S. Goryacheva, L. Kolosova, M. Fominykh, I. Martynkevich, A. Abdullaev, A. Sudarikov, V. Savchenko. The restoring of deep molecular response in patients with chronic myeloid leukemia and molecular relapse after treatment discontinuation. 23rd Congress of European Hematology Association. *Hematologica* 2018;2(S1) PB1915.

16. O. Shukhov, E. Chelysheva, A. Petrova, A. Bykova, I. Nemchenko, G. Gusarova, E. Gemdzhian, A. Turkina. Prognostic Model of Successful Tyrosine Kinase Inhibitors Discontinuation Based on the Russian RU-SKI Multicenter Prospective Study. 60th meeting of American Hematology Association. *Blood* 2018 132:1740.

17. Nikitina T., Ionova T., Petrova A., Chelysheva E., Shukhov O., Nemchenko I., Porfireva N., Bykova A., Tsyba N., Turkina A. Quality of life in chronic myeloid leukemia patients with deep molecular response after stopping treatment by tyrosine kinase inhibitors at long-term follow-up. *HemaSphere*. 2019. T. 3. № S1. C. 879-880.

18. Shukhov O., Chelysheva E., Petrova A., Bykova A., Nemchenko I., Turkina A. Prognostic factors for molecular relapse-free survival after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia based on russian multicenter prospective trial (RU-SKI). *HemaSphere*. 2019. T. 3. № S1. C. 535-536.

19. N. Kapranov, Y. Davydova, I. Galtseva, A. Turkina, A. Petrova, E. Chelisheva, O. Shuhov, A. Bykova, I. Nemchenko, G. Gusarova, N. Tsyba, V. Savchenko. NK-cells and loss of molecular response after TKI discontinuation in cml patients. 23rd Congress of European Hematology Association. *Hematologica* 2018; 2(S1) PF362.

**Список сокращений и условных обозначений**

БМО – большой молекулярный ответ

ВБМР – выживаемость без молекулярного рецидива

ДИ – доверительный интервал

ИМТ- индекс массы тела

ИПКЖ – интегральный показатель качества жизни

ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

ИТК2 - ингибиторы тирозинкиназ второго поколения

Me - медиана

МО – молекулярный ответ

МО4, МО4.5 - молекулярный ответ со снижением BCR-ABL на 4 или 4.5 логарифма

НЯ – нежелательные явления

ОР – отношение рисков

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РБЛ – ремиссия без лечения

ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ХФ – хроническая фаза

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

ELTS - EUTOS (EUropean Treatment Outcome Study) long-term survival score

IS - International scale (международная шкала оценки уровня транскрипта BCR/ABL)

Ph-хромосома - филадельфийская хромосома

RAND SF-36 - 36-Item Short Form - опросник оценки качества жизни, разработанный корпорацией RAND SF-36 (Research and Development)

ZARS - Zung Anxiety Rating Scale