Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Гурьянова Маргарита Анатольевна

Оценка эффективности и безопасности терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах с последующей отменой лечения у больных хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом

3.1.28. – Гематология и переливание крови

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Туркина Анна Григорьевна

Москва–2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 17
1.1. Механизмы селективности ИТК и их связь с лекарственной токсичностью .. 17
1.2. Спектр и особенности нежелательных явлений терапии ИТК 18
1.3. Отдаленные сердечно–сосудистые и сосудистые осложнения терапии ИТК . 20
1.4. Летальные исходы, связанные с осложнениями длительной терапии ИТК 23
1.5. Эффективность и безопасность терапии сниженными дозами ИТК 1 и 2 поколений у пациентов с ХМЛ 24
1.6. Применение сниженных доз ИТК в первой линии терапии ХМЛ 26
1.7. Снижение дозы ИТК как способ коррекции лекарственной токсичности..... 28
1.8. Эффективность и безопасность терапии ИТК в сниженных дозах с последующей отменой лечения..... 33
1.9. Факторы, ассоциированные с сохранением БМО после снижения дозы и отмены терапии ИТК 38
1.10. Повторная отмена терапии ИТК после восстановления молекулярного ответа 40
1.11. Синдром отмены ИТК..... 41
1.12. Фармакокинетика ИТК и терапевтический лекарственный мониторинг 43
1.13. Заключение 49
Глава 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 51
2.1. Пациенты и критерии отбора..... 51
2.2. Дизайн исследования 54
2.3. Характеристика пациентов 61
2.4. Методы исследования 69
2.4.1. Определение уровня химерного транскрипта *BCR::ABL1* в периферической крови 69
2.4.2. Определение концентраций иматиниба и нилотиниба в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии 70
2.4.3. Определение степени лекарственной токсичности на фоне терапии ИТК . 74
2.5. Статистическая обработка данных..... 74
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 77
3.1. Сохранение молекулярного ответа при терапии ИТК в сниженных дозах 77

3.1.1. Сохранение молекулярного ответа при терапии ИТК в сниженных дозах первого этапа 77
3.1.2. Сохранение молекулярного ответа при терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа 80
3.1.3. Факторы, ассоциированные с сохранением глубокого МО4 в период терапии ИТК в сниженных дозах 83
3.1.4 Динамика молекулярного ответа у пациентов на фоне терапии ИТК в сниженных дозах 88
3.2. Выживаемость без потери БМО в фазе наблюдения без терапии ИТК 92
3.2.1. Характеристика пациентов, переведенных в фазу наблюдения без терапии ИТК 92
3.2.2. Выживаемость без потери БМО в общей группе пациентов 94
3.2.3. Выживаемость без потери БМО после первой отмены терапии ИТК 95
3.2.4. Выживаемость без потери БМО после повторной отмены терапии ИТК 96
3.3. Динамика молекулярного ответа после прекращения терапии ИТК 98
3.4. Факторы, ассоциированные с сохранением БМО после прекращения лечения у пациентов с первой отменой терапии ИТК 99
3.4.1. Демографические показатели: пол, возраст 100
3.4.2. Прогностическая шкала ELTS 101
3.4.3. Терапия, предшествующая отмене лечения 102
3.4.4. Предшествующая резистентность к терапии иматинибом 103
3.4.5. Длительность терапии ИТК перед отменой лечения 104
3.4.6. Длительность глубокого МО4.5 перед отменой терапии 106
3.4.7. Длительность терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения. 108
3.5. Выживаемость без потери БМО на всех этапах исследования 111
3.6. Восстановление молекулярного ответа (БМО, МО4 и МО4.5) после возобновления терапии ИТК в сниженных дозах 114
3.7. Лекарственная токсичность 120
3.7.1. Характеристика лекарственной токсичности при включении в исследование 120
3.7.2. Динамика лекарственной токсичности после снижения дозы ИТК и отмены терапии 122
3.7.2.1. Динамика лекарственной токсичности после снижения дозы и отмены терапии иматинибом 122

3.7.2.2. Динамика лекарственной токсичности после снижения дозы и отмены терапии ИТК2 125
3.8. Синдром отмены терапии ИТК 126
3.8.1 Характеристика синдрома отмены 126
3.8.2 Факторы, ассоциированные с развитием синдрома отмены 128
3.9. Фармакокинетические характеристики ИТК при терапии в стандартных и сниженных дозах 129
3.9.1. Фармакокинетические характеристики иматиниба при терапии в стандартных и сниженных дозах 129
3.9.1.1. Связь концентрации иматиниба с клинико-антропометрическими характеристиками пациентов 132
3.9.2. Фармакокинетические характеристики нилотиниба при терапии в стандартных и сниженных дозах 135
3.10. Связь фармакокинетических показателей ИТК с эффективностью и безопасностью терапии 137
3.10.1. Взаимосвязь концентрации иматиниба в плазме с потерей глубокого МО4 после снижения дозы 137
3.10.2. Взаимосвязь концентрации нилотиниба в плазме с потерей глубокого МО4 после снижения дозы 141
3.10.3. Взаимосвязь концентрации иматиниба в плазме с наличием лекарственной токсичности после снижения дозы 141
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 149
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 164
ВЫВОДЫ 166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 168
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ 172

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Внедрение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) привело к значительному улучшению показателей общей выживаемости больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), достигших оптимального ответа на фоне терапии. Общая выживаемость этой группы пациентов стала сопоставима с показателями общей популяции и составляет около 90%, 80% и 60% к 5, 10 и 20 году наблюдения, соответственно [10, 11]. Вероятность достижения глубокого молекулярного ответа (МО) (как минимум МО4) к 9–му году наблюдения составляет около 60–70%; при этом у половины пациентов сохраняется стабильный глубокий МО4 [1, 10].

Вместе с тем у 40–60% больных в период лечения развиваются нежелательные явления (НЯ) [54, 74, 77]. Проблема хронической лекарственной токсичности и риска развития отсроченных, потенциально жизнеугрожающих осложнений остается актуальной. НЯ, возникающие в период терапии, приводят к снижению качества жизни пациентов и негативно влияют на соблюдение режима лечения, что, в свою очередь, может способствовать развитию молекулярного рецидива или прогрессированию заболевания. В ряде случаев, при рецидивирующей или персистирующей лекарственной токсичности возникает необходимость в снижении дозы ИТК или замене препарата.

За последние годы проведено большое количество исследований, посвященных отмене терапии ИТК у пациентов с ХМЛ, достигших длительного и стабильного глубокого МО4–4.5. Показано, что в течение первого года после отмены терапии ИТК молекулярный рецидив, определяемый как потеря большого молекулярного ответа (БМО) или повышение уровня химерного транскрипта *BCR::ABL1* > 0,1% по шкале IS, развивается у 40–60% пациенто. В таких случаях требуется возобновления терапии ИТК в стандартных дозах [63].

На сегодняшний день механизмы, обусловливающие сохранение БМО у одних пациентов после отмены терапии ИТК и развитие молекулярного рецидива у других,

изучены недостаточно. Известно, что полной элиминации *BCR::ABL1*–позитивных лейкозных клеток удается достичь крайне редко, а для подавления их пролиферации требуется длительное непрерывное воздействие ИТК [46, 85].

У части пациентов после отмены терапии наблюдаются измеримые колебания уровня транскрипта *BCR::ABL1* в пределах глубокого МО4 или БМО, что указывает на возможное участие биологических механизмов, регулирующих выживание и динамику остаточных лейкозных клеток [78]. Предполагается, что ИТК воздействуют не только на численность *BCR::ABL1*–позитивных клеток, но и модифицируют систему противоопухолевого иммунобиологического надзора [30, 52, 61, 64, 69, 83, 108]. Усиление иммунного ответа после прекращения терапии ИТК рассматривается как один из факторов, способствующих контролю минимальной остаточной болезни после отмены лечения [30, 62].

Поскольку лекарственная токсичность при длительной терапии ИТК остается актуальной клинической проблемой, а возможность прекращения терапии и длительного наблюдения без лечения доступна лишь для части пациентов со стабильным глубоким МО4–4.5, возникает необходимость внедрения дополнительных персонализированных подходов, направленных на минимизацию или профилактику НЯ, обусловленных непрерывным приемом ИТК.

Согласно национальным клиническим рекомендациям и рекомендациям European Leukemia Net (ELN), при развитии у пациента лекарственной токсичности 2 степени и выше показано снижение дозы ИТК с последующим возвращением к стандартной дозе после разрешения НЯ [3, 60]. В то же время стратегия длительного ведения пациентов с ХМЛ, достигших оптимального ответа на фоне терапии ИТК в сниженных дозах, не только с целью разрешения, но и для профилактики лекарственной токсичности в настоящее время не разработана.

A.C. Fassoni и соавт. разработали математическую модель на основании данных 349 пациентов с ХМЛ, включенных в исследования III фазы IRIS и CML–IV. Согласно этой модели, снижение дозы ИТК не менее, чем на 50% у пациентов со стабильным оптимальным ответом не приводит к ухудшению отдаленных клинических исходов и в ряде случаев может способствовать дальнейшему снижению уровня химерного

транскрипта *BCR::ABL1* [102]. Эти результаты позволяют предположить, что у тщательно отобранных пациентов с длительным и стабильным глубоким МО4 снижение дозы ИТК является безопасным подходом и не ухудшает эффективность лечения.

E.Karg и соавт. провели математическое моделирование на основании данных исследования DESTINY с целью оценить влияние различных схем снижения дозы ИТК перед отменой терапии на вероятность сохранения БМО после прекращения терапии. Авторы предположили, что поэтапное снижение дозы ИТК перед отменой терапии может способствовать адаптации иммунной системы и тем самым снижать риск развития молекулярного рецидива после прекращения терапии по сравнению с одномоментной отменой лечения [86].

В настоящее время опубликован ряд зарубежных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения ИТК в сниженных дозах у пациентов с ХМЛ, в том числе у больных с впервые диагностированным ХМЛ, получавших ИТК в качестве терапии первой линии [24, 47, 75, 80, 93]. В совокупности результаты этих исследований свидетельствуют о том, что у пациентов, достигших оптимального МО, снижение дозы ИТК является безопасным подходом, как правило, не приводит к ухудшению клинических исходов и позволяет уменьшить частоту и выраженность лекарственной токсичности.

Особый интерес представляет наблюдение пациентов, получающих терапию ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения. В ряде зарубежных проспективных исследований [59, 70, 87, 112] перед отменой терапии выполняли одноэтапное снижение дозы ИТК, а при потере БМО после отмены терапии возобновляли лечение ИТК в стандартных дозах. В данные исследования не включали пациентов с резистентностью к терапии иматинибом и с предшествующей отменой терапии ИТК. Результаты анализа показали, что выживаемость без потери БМО в период наблюдения без лечения после предварительного этапа терапии ИТК в сниженных дозах была выше, чем в исследованиях с одномоментной отменой терапии после лечения стандартными дозами ИТК.

Согласно данным китайского исследования, ключевыми факторами,

влияющими на принятие решения о прекращении терапии ИТК, являются низкое качество жизни вследствие лекарственной токсичности (77,9%), высокие финансовые затраты на приобретение препаратов (68,7%) и опасения по поводу возможного развития НЯ на фоне терапии ИТК (67,9%). В опросе 817 пациентов с ХМЛ, получавших терапию ИТК в стандартных дозах, 613 человек (75%) предпочли терапию ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения, тогда как одномоментную отмену терапии ИТК предпочел всего 31 пациент (3,8%) [100].

На сегодняшний день недостаточно изучены предикторы сохранения БМО в период наблюдения без лечения после предшествующего этапа наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах. При многофакторном анализе исследования DESTINY установлено, что более длительная продолжительность терапии ИТК и наличие глубокого МО4 (против БМО) перед снижением дозы ИТК связаны с более высокой вероятностью сохранения БМО после отмены терапии [39, 70].

Известно, что при повторной отмене терапии ИТК показатель выживаемости без потери БМО после отмены лечения ниже, чем при первой попытке прекращения лечения [105, 106]. Вместе с тем в литературе отсутствуют данные о выживаемости без потери БМО в период наблюдения без лечения после повторной отмены терапии, которой предшествовал этап лечения ИТК в сниженны дозах. Учитывая, что предварительное лечение ИТК в сниженных дозах повышает показатель выживаемости без потери БМО после отмены лечения при первой отмене терапии по сравнению с одномоментной отменой лечения, можно предположить, что этот подход способен улучшить результаты и при повторной отмене терапии.

Синдром отмены является важной клинической проблемой, возникающей после прекращения терапии ИТК. По данным литературы, его частота составляет около 30%. Синдром отмены преимущественно проявляется болевым синдромом в суставах, мышцах и костях, а в ряде случаев сопровождается кожным зудом [88]. Данные о частоте и выраженности синдрома отмены во время лечения ИТК в сниженных дозах и после прекращения терапии, которой предшествовал этап наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах, в настоящее время носят противоречивый характер [70, 107, 112].

Данные литературы свидетельствуют о важной роли системной экспозиции ИТК в исходах терапии ХМЛ. В ряде исследований установлена связь между остаточной концентрацией ИТК в плазме (C_{trough}) и вероятностью достижения цитогенетического ответа (ЦО) и МО [6, 45, 66, 98]. Кроме того, имеются данные о влиянии концентрации ИТК в плазме на развитие лекарственной токсичности [34, 41]. Однако влияние концентрации ИТК в плазме на потерю ранее достигнутого МО и разрешение лекарственной токсичности после снижения дозы ИТК остается неизученным.

Степень разработанности темы исследования

В международной литературе представлены единичные исследовательские работы, посвященные наблюдению пациентов с ХМЛ с глубоким МО4 и БМО на фоне терапии ИТК в сниженных дозах с последующей отменой терапии [39, 59, 70, 87, 112]. В опубликованных работах преимущественно изучались пациенты без наличия резистентности к терапии иматинибом и без отмены терапии ИТК в анамнезе. В ряде исследований показано, что предварительный этап терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения ассоциируется с более высокой выживаемостью без потери БМО после отмены лечения по сравнению с одномоментной отменой терапии ИТК.

В отечественной литературе отсутствуют публикации, посвященные длительному наблюдению пациентов с ХМЛ, получавших терапию ИТК в сниженных дозах с последующей отменой лечения. Кроме того, в отечественных и зарубежных публикациях, недостаточно изучены безопасность и эффективность возобновления терапии ИТК в сниженных дозах при потере БМО после отмены лечения.

Таким образом, сохраняется необходимость проведения российских многоцентровых проспективных исследований с четко регламентированными критериями отбора пациентов, схемами снижения дозы и критериями для прекращения терапии, а также стандартизированными протоколами молекулярного мониторинга.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность поэтапного снижения дозы ингибиторов тирозинкиназ с последующей отменой терапии у больных хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе со стабильным глубоким молекулярным ответом (МО4.5).

Задачи исследования

1. Определить долю пациентов, сохраняющих большой молекулярный ответ и глубокий молекулярный ответ (включая МО4 и МО4.5) в период терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах и выявить факторы, ассоциированные с потерей глубокого молекулярного ответа (МО4).
2. Проанализировать выживаемость без утраты большого молекулярного ответа после отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ и определить факторы, связанные с его сохранением при наблюдении без лечения.
3. Проанализировать кумулятивную частоту восстановления большого молекулярного ответа и глубокого молекулярного ответа (включая МО4 и МО4.5) после возобновления терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах у пациентов с потерей большого молекулярного ответа после отмены лечения.
4. Охарактеризовать профиль лекарственной токсичности и долю пациентов с ее разрешением после снижения дозы ингибиторов тирозинкиназ.
5. Определить частоту развития синдрома отмены во время терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах и после прекращения лечения, а также выявить факторы, ассоциированные с его развитием.
6. Проанализировать изменения плазменных концентраций иматиниба и нилотиниба на фоне терапии стандартными и сниженными дозами, изучить взаимосвязь концентрации иматиниба с сохранением глубокого молекулярного ответа (МО4) и лекарственной токсичности.

Научная новизна

1. Впервые в России разработан и реализован персонализированный терапевтический подход, предусматривающий последовательное двухэтапное снижение дозы ингибиторов тирозинкиназ с последующей отменой лечения у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом с длительным стабильным глубоким молекулярным ответом МО4.5, включая возможность повторного наблюдения в ремиссии без лечения после этапа редукции доз ингибиторов тирозинкиназ.

2. Показана эффективность и рациональность применения терапии ингибиторов тирозинкиназ второго поколения в сниженных дозах у пациентов с резистентностью к терапии иматинибом в анамнезе.

3. Впервые разработан и апробирован алгоритм возобновления терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах при потере большого молекулярного ответа после отмены лечения с последующим ступенчатым повышением дозы ингибиторов тирозинкиназ при отсутствии восстановления большого молекулярного ответа или глубокого молекулярного ответа МО4 в установленные сроки.

4. Изучена взаимосвязь концентрации иматиниба в плазме крови у больных хроническим миелолейкозом с клиническими исходами терапии и определены ориентировочные прогностически значимые пороговые концентрации для сохранения глубокого МО4 и разрешения лекарственной токсичности.

Практическая значимость работы

Последовательное снижение дозы ИТК с последующей отменой терапии может применяться у тщательно отобранных пациентов с ХМЛ и стабильным глубоким молекулярным ответом МО4.5 в условиях рутинной клинической практики при условии регулярного молекулярного мониторинга.

Редукция дозы ИТК позволяет уменьшить выраженность лекарственной токсичности и может быть особенно значима у пациентов с хроническими НЯ, пожилого возраста и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

При потере БМО после отмены терапии возможно возобновление терапии ИТК в сниженной дозе. При отсутствии восстановления БМО или глубокого МО4 в установленные сроки требуется своевременное повышение дозы ИТК в соответствии с разработанным алгоритмом.

Возобновление терапии ИТК в сниженных дозах может применяться для купирования проявлений синдрома отмены, что расширяет возможности индивидуального ведения пациентов после прекращения терапии.

Продемонстрировано снижение среднесуточной дозы ИТК на одного пациента при включении в исследовании и на момент проведения анализа. Это свидетельствует о потенциальной фармакоэкономической эффективности длительной терапии ИТК в сниженных дозах за счет уменьшения затрат на ИТК и препараты для сопутствующей терапии НЯ, что важно для оптимизации ресурсов системы здравоохранения. Однако для окончательной оценки экономической эффективности необходим отдельный фармакоэкономический анализ.

Фармакокинетический мониторинг иматиниба может служить дополнительным инструментом индивидуализации терапии с учетом молекулярного ответа и лекарственной токсичности. Выявленные пороговые значения концентраций являются предварительными.

Полученные данные могут быть использованы при разработке протоколов персонализированной терапии и послужить основанием для рассмотрения возможности внедрения данного подхода в национальные клинические рекомендации.

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составили результаты ранее опубликованных единичных зарубежных ретроспективных и проспективных

исследований, посвященных применению сниженных доз ИТК у пациентов с ХМЛ, а также последующей отмене терапии у больных со стабильным глубоким МО4–4.5.

На подготовительном этапе был проведен анализ значительного объема научной литературы, включающей отечественные и зарубежные источники. В соответствии с целью и задачами исследования были определены критерии включения и исключения пациентов, разработаны этапы снижения дозы ИТК, алгоритмы отмены и возобновления терапии, а также критерии оценки эффективности и безопасности проводимого подхода.

До начала исследования была сформирована электронная база данных, предназначенная для регистрации клинических, лабораторных, молекулярно–генетических и фармакокинетических показателей, а также для последующей статистической обработки полученной информации.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, действующими нормативными требованиями и принципами надлежащей клинической практики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ). Все пациенты до включения в исследование подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проведение необходимых диагностических процедур и обработку персональных данных.

В ходе выполнения данной работы применялись лабораторные методы исследования, такие как real–time полимеразная цепная реакция (ПЦР) для количественной оценки и мониторинга уровня транскрипта *BCR::ABL1*, а также высокоэффективная жидкостная хроматография–масс спектрометрия (ВЭЖХ–МС) для определения концентрации ИТК в плазме и корреляции фармакокинетических данных с клинико–молекулярными исходами.

Статистический анализ выполняли с использованием программного пакета XLSTAT 2014. Критический уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Поэтапное снижение дозы ингибиторов тирозинкиназ перед отменой терапии у больных хроническим миелоидным лейкозом со стабильным глубоким МО4.5 является безопасной опцией для последующего наблюдения в ремиссии без лечения, которая позволяет уменьшить долю больных с лекарственной токсичностью и отобрать пациентов, наиболее подходящих для последующего наблюдения без терапии. Разработанный подход применим у больных с резистентностью к терапии иматинибом и/или предшествующей неудачной попыткой отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ.

2. В случае развития молекулярного рецидива после отмены лечения допустимо возобновление терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах при условии регулярного молекулярно-генетического мониторинга. Индивидуализация терапевтической тактики при отсутствии глубокого МО4 и МО4,5 и готовности последовательного повышения дозы ингибиторов тирозинкиназ определяется не только динамикой изменения уровня транскрипта *BCR::ABL1*, но и наличием лекарственной токсичности в анамнезе.

3. Терапия ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах позволяет осуществлять наблюдение за пациентами без проявлений скелетно-мышечного болевого синдрома (синдром отмены); при этом более длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах до отмены лечения, значимо ассоциирована с меньшей частотой развития синдрома отмены после прекращения терапии ($p=0,04$).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов работы обусловлена использованием современных стандартных клинических, молекулярно–генетических и фармакокинетических методов исследования, соответствующих отечественным и международным рекомендациям, применением адекватных методов статистического анализа, а также

проведением регулярного молекулярного мониторинга пациентов в соответствии с установленными протоколами.

Теоретическую основу работы составил анализ значительного объема отечественной и зарубежной научной литературы. В исследование включено достаточное число пациентов для решения поставленных задач, а длительность наблюдения позволила оценить эффективность и безопасность последовательного снижения дозы, отмены и возобновления терапии ИТК.

Основные результаты исследования были представлены в докладах и публикациях на следующих научных конференциях:

- VI Конгресс гематологов России (Москва, 2022 г.), VII Конгресс гематологов России (Москва, 2024 г.); VIII Конгресс гематологов России (Москва, 2026 г.);
- III Московская международная гематологическая школа и II Московская гематологическая школа молодых ученых и врачей (Москва, 2023 г.);
- III Научно–практическая конференция «Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний» (Москва, 2024 г.);
- 22–я Европейская школа гематологов (2020 г.), 23–я Европейская школа гематологов (2021 г.);
- 8–й съезд Общества гематологической онкологии (Хьюстон, 2020 г.);
- 25–й конгресс Европейского общества гематологов (Франкфурт, 2020 г.); 26–й конгресс Европейского общества гематологов (2021 г.), 27–й конгресс Европейского общества гематологов (Вена, 2022 г.), 28–й конгресс Европейского общества гематологов (Франкфурт, 2023 г.);
- Европейская встреча European LeukemiaNet (2021 г.,);
- 28–й съезд Европейских исследователей хронического миелоидного лейкоза (2022 г.).

Устный доклад на тему «Проспективное нерандомизированное стратифицированное исследование по редукции доз ингибиторов тирозинкиназ и отмене терапии у больных хроническим миелоидным лейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом», представленный на III Московской

международной гематологической школе и II Московской гематологической школе молодых ученых и врачей (Москва, 2023 г.), был отмечен как лучший доклад конференции.

По теме диссертационной работы опубликованы глава в коллективной научной монографии, 5 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 3 статьи с первым авторством; а также 15 тезисных сообщений, включая 8 тезисов в англоязычных журналах.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол №6 от 29.06.2026).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста, иллюстрирована 54 рисунками и 17 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и клинической характеристики больных, результатов собственных исследований, обсуждения собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы.

Библиографический указатель содержит 114 литературных источников, из них 13 отечественных и 101 зарубежных.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Механизмы селективности ИТК и их связь с лекарственной токсичностью

Внедрение ИТК в рутинную клиническую практику существенно улучшило прогноз больных с ХМЛ.

Несмотря на направленное воздействие на опухолевую тирозинкиназу bcr–abl, ИТК в различной степени ингибируют и ряд других киназ в организме человека, что приводит к «нецелевому» воздействия ИТК на другие дополнительные белки–мишени в организме, помимо bcr–abl и развитию у пациентов многочисленных НЯ терапии ИТК, снижающих качество жизни больных ХМЛ [72].

Согласно литературным данным, при терапии ИТК мишенями нецелевого воздействия являются киназы BRAF, c–FMS, EGFR, PDGFRα, PDGFRβ, PYK2, TIE2, VEGFR1/2/3, чрезмерное ингибирование которых наиболее часто ассоциировано с развитием клинически значимых НЯ, включая сосудистые, сердечно–сосудистые, легочные, кожные, желудочно–кишечные и метаболические осложнения [32, 53, 58].

ИТК второго поколения характеризуются более высокой ингибирующей активностью в отношении опухолевой тирозинкиназы bcr–abl, по сравнению с иматинибом, а также имеют специфический спектр токсичности, связанный с развитием жизнеугрожающих осложнений: для дазатиниба – развитие плеврального выпота, для нилотиниба – метаболические нарушения и кардиоваскулярные осложнения, для бозутиниба – печеночная и почечная недостаточность.

Вероятность развития и выраженность многих НЯ зависят от дозы, длительности терапии, фармакокинетических особенностей препарата и индивидуальных характеристик пациента. При рецидивирующей или персистирующей лекарственной токсичности возникает необходимость в коррекции дозы ИТК либо в смене препарата. Вместе с тем переход на другой ИТК не всегда возможен вследствие сопутствующих

заболеваний, особенностей предшествующей терапии или риска развития нового типа токсичности.

До недавнего времени основным принципом терапии ХМЛ являлся длительный, фактически пожизненный, прием ИТК в стандартных дозах. В последние годы был внедрен подход, предусматривающий прекращение терапии и наблюдение без лечения у пациентов с длительным стабильным глубоким МО4–4.5 [8, 9, 43, 44, 56, 63, 76]. Согласно современным клиническим рекомендациям, отмену лечения оптимально выполнять у пациентов с длительностью терапии ИТК более 5 лет (для ИТК 2 поколения (ИТК2) – более 4 лет)), длительностью глубокого МО4 более 3 лет или МО4.5 более 2 лет [51].

Таким образом, при длительной терапии ИТК особое значение приобретают персонализация дозирования, профилактика и коррекция дозозависимой токсичности, а также поиск подходов, позволяющих сохранить эффективность лечения при снижении интенсивности терапии.

1.2. Спектр и особенности нежелательных явлений терапии ИТК

Лекарственная токсичность, возникающая на фоне терапии ИТК, подразделяется на гематологическую и негематологическую. Гематологическая токсичность чаще развивается на ранних этапах лечения, преимущественно в первые месяцы терапии [54, 77]. По данным ряда исследований, частота развития нейтропении, тромбоцитопении и анемии любой степени в течение первых 12 месяцев лечения составляет от 40 до 90%, тогда как тяжелая гематологическая токсичность 3–4 степени регистрируется у 3 до 20%, анемия регистрируется реже, чем тромбоцитопения и нейтропения [19, 54, 74].

Негематологическая токсичность носит препарат–специфический характер и может включать нарушения со стороны желудочно–кишечного тракта, кожи, сердечно–сосудистой системы, печени, поджелудочной железы, обмена веществ, а также лабораторные изменения.

Для иматиниба наиболее характерны диспепсические расстройства,

периферические и периорбитальные отеки. По данным литературы, указанные НЯ выявляются примерно у 20–30% пациентов [19, 74]. В большинстве случаев они имеют легкую или умеренную степень выраженности, однако при длительном лечении могут существенно влиять на качество жизни и приверженность терапии.

Терапия дазатинибом ассоциирована с риском развития плеврального выпота и, значительно реже, легочной гипертензии. Частота развития плеврального выпота в различных исследованиях составляет 14–25%, тогда как легочная гипертензия регистрируется примерно у 0,45%; пациентов [2, 13]. Плевральный выпот чаще возникает при применении дазатиниба во второй линии терапии [37]. К факторам риска его развития относят артериальную гипертензию, сопутствующие сердечно–сосудистые заболевания, гиперхолестеринемию, аутоиммунные заболевания, в том числе в анамнезе, а также предшествующую кожную токсичность на фоне терапии иматинибом [94, 95].

Для нилотиниба характерны лабораторные и метаболические нарушения. К наиболее часто регистрируемым НЯ относят повышение активности печеночных трансаминаз (55–70%), уровня общего билирубина (60–70%), электролитные нарушения (17–56%) и гипергликемию (41–70%). Гиперхолестеринемия и другие проявления дислипидемии выявляются примерно у 22% пациенто, повышение активности липазы и амилазы – приблизительно у 11% [2, 13]. Частота развития указанных нарушений зависит от длительности наблюдения, исходного метаболического профиля пациентов и критериев регистрации НЯ.

Для бозутиниба наиболее характерны диспепсические расстройства, прежде всего диарея, тошнота и рвота, а также повышение активности печеночных трансаминаз. По данным литературы, диспепсические явления и лабораторные признаки гепатотоксичности могут наблюдаться примерно у половины пациентов [20, 21]. В большинстве случаев эти НЯ возникают в первые месяцы терапии, однако у отдельных пациентов повышение активности печеночных трансаминаз может сохраняться или носить рецидивирующий характер при продолжении лечения.

Кожная токсичность может наблюдаться при терапии различными препаратами группы ИТК и включает кожную сыпь, зуд, сухость кожи и другие проявления. В

зависимости от препарата, режима лечения и критериев оценки частота кожных НЯ составляет приблизительно 20–40% [114].

Для полноты характеристики профиля безопасности ИТК следует отметить, что терапия понатинибом может сопровождаться кожными, желудочно–кишечными и гематологическими НЯ, а также сердечно–сосудистыми и артериальными окклюзионными осложнениями [96].

Таким образом, спектр и выраженность НЯ существенно различаются между отдельными препаратами ИТК. Некоторые НЯ возникают преимущественно на ранних этапах лечения, тогда как метаболические, сердечно–сосудистые и другие осложнения могут развиваться при длительной терапии. Это обосновывает необходимость регулярного мониторинга безопасности лечения и индивидуального подбора дозы препарата.

Снижение дозы ИТК может рассматриваться как один из подходов к коррекции уже имеющейся дозозависимой токсичности и потенциальному снижению риска ее дальнейшего развития при сохранении МО. Поэтому изучение эффективности и безопасности терапии ИТК в сниженных дозах является актуальной задачей.

1.3. Отдаленные сердечно–сосудистые и сосудистые осложнения терапии ИТК

Помимо лекарственной токсичности, возникающей в первые месяцы терапии ИТК, важное клиническое значение имеют осложнения, развивающиеся при длительном лечении.

К наиболее значимым отсроченным сердечно–сосудистым и сосудистым осложнениям терапии ИТК относятся нарушения сердечного ритма и проводимости, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, цереброваскулярные события и окклюзионные поражения периферических артерий (ОППА) [2, 13]. Частота и спектр этих осложнений существенно различаются в

зависимости от препарата, его дозы, длительности терапии, возраста пациента и исходного сердечно–сосудистого риска.

Иматиниб характеризуется относительно благоприятным кардиоваскулярным профилем. В ранних исследованиях и в исследовании IRIS, включавшем 1106 пациентов при Me наблюдения 10,9 лет, тяжелые ССО, включая застойную сердечную недостаточность и инфаркт миокарда, регистрировались менее, чем у 1–2% пациентов [23, 77].

Кардиоваскулярная безопасность дазатиниба оценивалась, в частности, в исследовании DASISION. Нежелательные явления со стороны сердечно–сосудистой системы, включая ИБС, нарушения сердечного ритма и сердечную недостаточность, были зарегистрированы примерно у 5% пациентов [54].

В исследовании ENESTnd была проведена оценка частоты развития сердечно–сосудистых и сосудистых осложнений (ишемические цереброваскулярные события, ИБС и ОППА) у пациентов, получавших терапию нилотинибом в дозах 800 мг/сут, 600 мг/сут, а также иматинибом в дозе 400 мг/сут [74]. Частота развития указанных осложнений на фоне терапии нилотинибом в дозе 800 мг/сут составила 13,4%, 600 мг/сут – 7,5% и иматинибом в дозе 400 мг/сут – 2,1% Таким образом, риск ССО при терапии нилотинибом был выше, чем при лечении иматинибом, и зависел от применяемой дозы.

По данным длительных наблюдений, частота развития сердечно–сосудистых и сосудистых осложнений на фоне терапии нилотинибом увеличивается с продолжительностью лечения. Через 2 года терапии частота таких осложнений составляла приблизительно 5–7%, к третьему году достигала 9–12%, через 4–5 лет – 13–15% и более [74]. Эти данные подчеркивают необходимость регулярной оценки сердечно–сосудистого риска при длительном применении нилотиниба.

По результатам двух крупных исследований BELA и BFORE, частота развития ССО при терапии бозутинибом за 24 месяца наблюдения составила 4% и 4,9% соответственно [20, 21]. Окклюзионные поражения периферических артерий регистрировались менее, чем у 1% пациентов в обоих исследованиях.

В исследовании PACE частота развития ССО за 5 лет наблюдения составила 31%, 26% и 17% при применении понатиниба в дозах 45, 30 и 15 мг/сут соответственно [96]. Частота развития осложнений увеличивалась с продолжительностью терапии. Медиана (Me) времени до развития первого НЯ составила 13,4 месяцев при диапазоне от 0,1 до 59,7 месяцев.

Для оценки вероятности развития ССО могут использоваться прогностические шкалы, включая Фрамингемскую шкалу и шкалу SCORE [12]**.** По данным литературы, пятилетний риск развития ССО у пациентов с ХМЛ, получающих нилотиниб, составляет около 23% в группе высокого исходного риска и около 6% в группе низкого риска [74]. Это подтверждает необходимость оценки сердечно–сосудистого риска до начала терапии ИТК и его динамического контроля в процессе лечения.

Таким образом, длительная терапия ИТК может сопровождаться развитием отсроченных сердечно–сосудистых и сосудистых осложнений, частота которых зависит от конкретного препарата, дозы, продолжительности лечения и исходного профиля пациента. В представленных исследованиях иматиниб характеризовался наиболее благоприятным сердечно–сосудистый профилем, тогда как применение нилотиниба и понатиниба было связано с большей частотой развития ишемических и окклюзионных сосудистых осложнений. Терапия этими препаратами требует оценки сердечно–сосудистого риска до начала лечения, коррекции модифицируемых факторов риска и регулярного мониторинга в течение всего периода терапии.

Учитывая возможность накопления сердечно–сосудистого риска при длительной терапии, снижение дозы ИТК у пациентов со стабильным глубоким MO4–4.5 представляет потенциальный интерес как стратегия уменьшения лекарственной нагрузки при сохранении молекулярного контроля. Однако влияние снижение дозы ИТК на долгосрочный риск сердечно–сосудистых осложнений требует специального изучения.

1.4. Летальные исходы, связанные с осложнениями длительной терапии ИТК

Летальные исходы, непосредственно связанные с ССО на фоне длительной терапии ИТК, встречаются относительно редко. Вместе с тем риск таких событий сохраняется и может быть выше при применении препаратов с неблагоприятным сосудистым профилем, прежде всего нилотиниба и понатиниба, особенно у пациентов с исходными сердечно–сосудистыми факторами риска.

В исследовании IRIS за 5 лет наблюдения летальный исход от ССО в группе пациентов, получавших иматиниб, зарегистрирован у 1 из 551 пациента, что соответствовало 0,2% [77].

В исследовании DASISION, включавшем 519 пациентов, частота летальных исходов, связанных с сердечно–сосудистыми и другими тяжелыми осложнениями терапии, составила менее 1% в обеих группах [54].

В исследовании ENESTnd (n=846) частота летальных исходов, связанных с терапией, также оставалась низкой. За 5 лет наблюдения летальные исходы от ССО в группе нилотиниба регистрировались менее чем у 1% пациентов; в группе иматиниба показатель также составлял менее 1% [74]. Среди причин смерти, зарегистрированных в исследовании, отмечались прогрессирование основного заболевания, инфаркт миокарда и инсульт.

Более высокая частота летальных сердечно–сосудистых осложнений отмечена в исследовании PACE, в котором оценивалась терапия понатинибом [96]. Среди всех пациентов, получавших понатиниб, летальность от ССО составила около 3%. В зависимости от применяемой дозы этот показатель составлял 33,2% при дозе 45 мг/сут, 1,9% при дозе 30 мг/сут и 1,1% при дозе 15 мг/сут Основными причинами летальных исходов были инфаркт миокарда, инсульт и ОППА.

Таким образом, летальные исходы, связанные с ССО терапии ИТК, являются относительно редкими событиями. Вместе с тем их частота может увеличиваться при длительном применении нилотиниба и понатиниба, а также при наличии у пациента

исходных сердечно–сосудистых факторов риска. Выбор ИТК должен основываться на оценке индивидуального профиля риска, включая возраст, наличие сердечно–сосудистых заболеваний, сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии и курения.

Эти данные подчеркивают необходимость проведения индивидуальной оценки риска при выборе ИТК, снижения дозы ИТК у пациентов с оптимальным ответом с целью минимизации рисков развития ССО, а также проведения тщательного мониторинга сердечно–сосудистой системы перед назначением и во время терапии ИТК.

1.5. Эффективность и безопасность терапии сниженными дозами ИТК 1 и 2 поколений у пациентов с ХМЛ

Развитие НЯ на фоне терапии ИТК остается актуальной клинической проблемой, в связи с чем в ряде исследований сравнивалась эффективность и переносимость различных доз одного и того же препарата.

В долгосрочных исследованиях не было выявлено убедительных различий в показателях 10–летней общей выживаемости при терапии иматинибом в суточной дозе 400 мг и 800 мг. При применении более высокой дозы иматиниба чаще регистрировались гематологические и негематологические НЯ любой степени. Наиболее высокая частота токсичности отмечалась в течение первых трех лет терапии иматинибом [19, 104]

В исследовании OPTIM изучалась возможность индивидуализации дозы иматиниба с учётом его минимальной концентрации в плазме перед очередным приёмом препарата (C_{trough}). У 133 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 400 мг/сут, определение C_{trough} иматиниба в плазме проводилось через 24 часа после последнего приема препарата, забор крови осуществлялся через 2 недели после начала терапии. У 86 пациентов (65%) C_{trough} иматиниба в плазме составила <1000 нг/мл: 43 пациентам была увеличена доза

иматиниба до 600 мг/сут (группа А1), 43 пациентам терапия продолжалась в прежней дозе 400 мг/сут (группа А2). В группу А3 были включены пациенты (n=47) с C_{trough} >1000 нг/мл. Через 12 месяцев вероятность достижения БМО в группах А1 и А2 составила 63% и 37%, соответственно (p=0,031); между группами А1 и А3 значимых различий не выявлено (p=0,12) [91].

В 5–летнем анализе ENESTnd было показано, что эффективность терапии нилотинибом в дозах 600 мг/сут и 800 мг/сут была сопоставима. Вместе с тем сердечно–сосудистые осложнения регистрировались чаще при применении более высокой дозы: около 7,5% при приеме нилотиниба 600 мг/сут и 13,4% при 800 мг/сут. При длительной терапии кумулятивная частота развития ССО увеличивалась [74].

В рандомизированном исследовании CA180–034, включавшем 662 пациента, сравнивались четыре режима дазатиниба у пациентов с резистентностью или непереносимостью иматиниба: 100 мг 1 раз в сут, 50 мг 2 раза в сут, 140 мг 1 раз/сут и 70 мг 2 раза/сут. При 7–летнем наблюдении показатели молекулярной и клинической эффективности были сопоставимыми, однако режим 100 мг 1 раз в сут. характеризовался лучшей переносимостью, включая меньшую частоту тяжёлых НЯ и плеврального выпота [36].

В исследовании BELA вероятность достижения БМО через 24 месяца терапии бозутинибом в дозе 500 мг/сут 59% против 49% при терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут. В исследовании BFORE при терапии бозутинибом в дозе 400 мг/сут через 5 лет кумулятивная частота достижения БМО, МО4 и МО4.5 также была выше, чем при иматинибе: 73,9 против 64,6%, 58,2 против 48,1% и 47,4 против 36,6% соответственно. При этом бозутиниб чаще вызывал желудочно–кишечные и печёночные НЯ, а также требовал снижения дозы или прекращения лечения из–за НЯ; в BFORE прекращение терапии по этой причине отмечалось у 25,0% пациентов против 12,5% в группе иматиниба [20, 21].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о возможности индивидуализации терапии ИТК за счет снижения дозы у части пациентов с длительным и стабильным глубоким МО4–4.5 без потери эффективности терапии.

Поиск оптимального баланса между эффективностью и безопасностью терапии ИТК, а также внедрение персонализированного подхода к лечению пациентов с ХМЛ, направленного на профилактику дозозависимых побочных эффектов, представляют собой актуальную клиническую задачу.

1.6. Применение сниженных доз ИТК в первой линии терапии ХМЛ

Непрерывное лечение ИТК является одним из ключевых условий достижения оптимального ответа при ХМЛ. Снижение приверженности терапии и пропуск более чем 10% дозы на ранних этапах терапии ИТК могут уменьшать вероятность достижения БМО и повышать риск потери полного цитогенетического ответа (ПЦО), что выводит пациентов из зоны оптимального ответа и повышает вероятность прогрессирования заболевания [17, 97]. В российском исследовании перерыв в терапии иматинибом продолжительностью более 30 дней в течение первого года лечения был связан с двукратным снижением вероятности достижения ПЦО к 12 месяцу терапии [4].

В то же время развитие НЯ на фоне терапии ИТК в стандартных дозах, особенно у пожилых пациентов и больных с сопутствующими заболеваниями, обусловило интерес к использованию сниженных доз ИТК в первой линии терапии. Основной целью такого подхода является улучшение переносимости и сохранение приверженности лечению. Однако большинство опубликованных данных получено в небольших нерандомизированных или ретроспективных исследованиях.

В литературе описаны единичные серии и небольшие наблюдательные исследования, в которых оценивалась эффективность дазатиниба в сниженных дозах в качестве первой линии терапии, преимущественно у пожилых и коморбидных пациентов.

В исследовании R. Latagliata и соавт. наблюдались 65 пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) с впервые диагностированным ХМЛ старше. У 54 из них (83%) Начальная доза дазатиниба составляла 100 мг/сут у 54 пациентов (83%), 80 мг/сут – у 3 пациентов (4,7%) и 50 мг/сут – у 8 пациентов (12,3%). При Ме наблюдения

17 месяцев ПЦО был достигнут у 60 пациентов (92,3%), в том числе у 50 пациентов (77%) – БМО. Не выявлено различий в частоте развития НЯ 3–4 степени в зависимости от дозы дазатиниба. Прекращение терапии из–за НЯ потребовалась 10 пациентам (15,6%); всем изначально проводилась терапия в дозе 100 мг/сут. Снижение дозы препарата потребовалось 26 пациентам (48,1%) из группы начальной дозы 100 мг/сут и 2 пациентам (18,1%) из группы начальной дозы менее 100 мг/сут. [57].

В небольшом исследовании, включавшем 7 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ, получавших дазатиниб в дозе 50 мг/сут, через 6 месяцев оптимальный ответ, был достигнут у 6 пациентов (86%), включая БМО (n=1) и глубокий МО4 (n=5). Нежелательные явления 2–4 степени не были зарегистрированы, у 1 пациента отмечалась кожная токсичность 1 степени [79].

В ретроспективном анализе H. Itamura и соавт. (n=21, ≥ 65 лет) средняя терапевтическая доза дазатиниба составляла ≤ 26 мг/сут. Достижение ПЦО, БМО, МО4 и МО4.5 было зафиксировано у 100%, 96%, 77% и 62% пациентов соответственно. Частота развития НЯ 3–4 степени составила 15%, а развитие плеврального выпота отмечалось у 6 (29%) больных (29%) [48].

В нерандомизированном исследовании Naqvi K. и соавт. оценивалась эффективность и безопасность применения дазатиниба в дозе 50 мг/сут у 81 пациента с впервые диагностированным ХМЛ. Вероятность достижения ПЦО и БМО через 12 месяцев терапии составила 94% и 81% соответственно; прогрессирования заболевания в продвинутые фазы не отмечено, а плевральный выпот зарегистрирован у 6%. Авторы сопоставляли эти результаты с данными исследования DASISION, в котором применялся дазатиниб в дозе 100 мг/сут; в DASISION соответствующие показатели составляли 83% и 46%, а частота развития плеврального выпота – 28% [54, 75].

В исследовании DAVLEC, включавшем 52 больных ХМЛ с Me возраста 77,5 лет (73,5–83 лет), пациентам назначалась терапия дазатинибом в суточной дозе 20 мг в первой линии терапии. Через 12 месяцев БМО был достигнут у 31 пациента (60%), а НЯ 3–4 степени зарегистрированы у 12 больных (23%) [81].

В пятилетнем наблюдении G. Gener–Ricos и соавт. у 81 пациента с впервые диагностированным ХМЛ, получавшего терапию дазатинибом в дозе 50 мг/сут, через 12 месяцев БМО, глубокий МО4 и МО4.5 были достигнуты у 81%, 64% и 54% пациентов соответственно. За весь период наблюдения не было отмечено прогрессии ХМЛ в продвинутые фазы. Развитие плеврального выпота наблюдалось у 11 пациентов (13%), преимущественно 1– 2 степени, а снижение дозы дазатиниба менее 50 мг/сут потребовалось 23 пациентам (28%) [80].

Таким образом, опубликованные данные свидетельствуют о возможности достижения оптимального ответа при применении сниженных доз дазатиниба в первой линии терапии, преимущественно у пожилых и коморбидных пациентов.

Вместе с тем имеющиеся исследования в основном являются небольшими, наблюдательными и неоднородными по критериям отбора, длительности наблюдения и оценке НЯ. Применение сниженных доз ИТК может быть оправдано у тщательно отобранных пациентов, в том числе при наличии факторов риска токсичности или плохой переносимости стандартных доз ИТК, при условии регулярного клинического, лабораторного и молекулярного мониторинга. Важно также отличать контролируемую редукцию дозы от нерегулярного приема или самостоятельных перерывов в лечении, которые могут снижать эффективность терапии.

1.7. Снижение дозы ИТК как способ коррекции лекарственной токсичности

Снижение дозы ИТК с целью уменьшения проявлений НЯ предусмотрено клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ [3, 60]. В зависимости от типа и степени токсичности тактика может включать временную отмену препарата, последующее возобновление терапии в прежней или сниженной дозе, либо смену ИТК. При этом у части пациентов после возобновления терапии в стандартной дозе токсичность рецидивирует, что обусловливает необходимость длительного снижения дозы.

В литературе представлены серии наблюдений, когортные и небольшие проспективные исследования, посвященные снижению дозы ИТК у пациентов с ХМЛ и лекарственной токсичностью [7, 14, 24, 26, 36, 47, 65, 68, 93, 109]. В большинстве работ редукцию дозы выполняли после достижения БМО или глубокого МО4 и МО4.5. Полученные результаты указывают, что у отдельных пациентов снижение дозы ИТК может сопровождаться уменьшением выраженности НЯ при сохранении МО.

A. Carella и соавт. описали четыре случая снижения дозы иматиниба до 200 мг/сут у пациентов с непереносимостью стандартной дозы, проявлявшейся диареей, периферическими отеками и мышечными судорогами. До снижения дозы все пациенты достигли глубокого МО4. При Me наблюдения 17 месяцев (4–37 месяцев) после снижения дозы иматиниба ни у одного пациента не было зарегистрировано потери БМО, а проявления лекарственной токсичности полностью разрешились [24].

F. Cervantes и соавт. провели анализ группы из 43 пациентов, получавших иматиниб в первой линии терапии; критерием включения являлось наличие глубокого МО (МО4, МО4.5 или МО5) продолжительностью не менее 12 месяцев.

Me длительности терапии иматинибом составляла 5,8 лет (4,1–8,1 лет), а длительности глубокого МО4 – 4,1 года (2,2–5,9 лет). Доза иматиниба была снижена до 300 мг/сут. У 37 (78%) пациентов на момент снижения дозы имелись НЯ, преимущественно 1 степени. За период наблюдения с Me 1,6 лет у 2 пациентов (5%) была констатирована утрата БМО, у 1 пациента (2%) была зарегистрирована утрата глубокого МО4. После снижения дозы иматиниба у 23 больных (62,2%) отмечалось уменьшение степени лекарственной токсичности, в том числе у 20 пациентов – полное ее разрешение [65].

В японском многоцентровом проспективном исследовании LD–CML была проанализирована группа из 9 пациентов, получавших дазатиниб в дозе 50 мг/сут. Основными критериями включения являлись предшествующая терапия иматинибом в дозе ≤200 мг/сут, на фоне которой к установленным срокам не был достигнут оптимальный ответ, а также наличие признаков лекарственной токсичности. Через 18 месяцев наблюдения у 5 пациентов (56%) был достигнут БМО, у 3 из них был

достигнут глубокий МО4. Развитие токсичности ≥3 степени отмечалось у 6 больных (66%) [109].

В 2018 году были опубликованы данные о частоте развития плеврального выпота у больных ХМЛ на фоне терапии дазатинибом, собранные в 21 гематологическом центре Италии за период с 2005 по 2017 годы. Из 853 пациентов у 196 (23%) отмечалось развитие плеврального выпота. Лекарственная токсичность преимущественно была представлена 1–2 степенью. Терапия дазатинибом в дозе 140 мг/сут проводилась у 30 пациентов (15,3%), в дозе 100 мг/сут – у 138 пациентов (70,4%), в дозе менее 100 мг/сут – у 28 пациентов (14,3%). Временная отмена терапии потребовалась 141 пациенту (72%), после чего у 116 пациентов (59%) доза была снижена при возобновлении лечения. Окончательное прекращение терапии из–за рецидивирующего течения плеврального выпота было выполнено у 57 пациентов (29%) [93].

В исследовании NordCML006 сравнивалась эффективность иматинибом в дозе 400 мг/сут и дазатинибом в дозе 100 мг/сут у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ (n=46). В случае развития токсичности 2–4 степени допускались две стадии снижения суточной дозы дазатиниба: до 70 мг и до 50 мг. По истечении 3 лет наблюдения только 36% пациентов оставались на фоне терапии дазатинибом в стандартной дозе, тогда как 27% пациентов продолжали получать дазатиниб в сниженной дозе, преимущественно вследствие развития НЯ. При сравнении групп пациентов, получавших дазатиниб в стандартной (n=8) и сниженной дозе (n=9), статистически значимых различий в оцениваемых показателях эффективности не выявлено: в обеих группах у пациентов был достигнут глубокий МО4 [35].

В 2010 году в рамках одноцентрового исследования F.Santos и соавт. была проведена оценка влияния снижения дозы и временной отмены терапии нилотинибом и дазатинибом на эффективность и переносимость лечения у 276 больных ХМЛ. Изначально нилотиниб в дозе 800 мг/сут получали 129 пациентов, дазатиниб в дозе 100 мг/сут или 140 мг/сут – 151 пациент. Временное прекращение терапии было выполнено у 176 пациентов (63%), у 115 из них возникла необходимость в снижении

дозы ИТК хотя бы один раз. Основной причиной снижения дозы у пациентов, получавших нилотиниб, являлась тромбоцитопения, а у пациентов на фоне терапии дазатинибом – развитие плеврального выпота. При сравнении групп пациентов, которым снижали дозу ИТК, и пациентов, сохранявших исходную дозу, значимых различий в вероятности достижения ПЦО как на фоне терапии нилотинибом, так и дазатинибом выявлено не было [26].

Помимо снижения дозы ИТК с целью разрешения проявлений лекарственной токсичности, одним из альтернативных подходов, описанных в литературе, является переход с ежедневного на прерывистый режим приема ИТК.

В итальянском исследовании INTERIM были представлены результаты наблюдения за 76 пациентами с ХМЛ старше 65 лет, которым проводилась терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут в прерывистом режиме (1 месяц терапии, 1 месяц перерыв в лечении). Перед включением в исследование все пациенты получали иматиниб не менее 2 лет, при этом большинству из них (81%) проводилась терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут. У всех 76 пациентов перед включением в исследование был подтвержден ПЦО, у 75 из них – БМО. Через 12 месяцев наблюдения вероятность сохранения ПЦО составила 92%, БМО – 80%. Важно отметить, что перевод на прерывистый режим терапии привел к полному разрешению лекарственной токсичности у 11 из 20 пациентов (55%) [47].

P. La Rosée и соавт. в ретроспективном исследовании, включавшем 33 пациента с ХМЛ, имеющих резистентность или непереносимость иматиниба, оценивали эффективность и переносимость терапии дазатинибом в суточной дозе 100 мг или 140 мг в прерывистом режиме, реализованном по двум схемам: 5 дней терапии +2 дня перерыва или 4 дня терапии +3 дня перерыва, направленных на уменьшение проявлений лекарственной токсичности. Было продемонстрировано, что прерывистый режим терапии дазатинибом не сопровождался очевидным снижением эффективности терапии, при этом в первом случае отмечалось снижение частоты и тяжести проявлений лекарственной токсичности. Кроме того, было продемонстрировано, что при возобновлении терапии дазатинибом в сниженных

дозах у большинства пациентов отмечалось достижение БМО и глубокого МО в течение 6 месяцев [68].

В 2015 году исследовательская группа из Чехии опубликовала результаты наблюдения за 19 пациентами с ХМЛ, достигших глубокого МО4.5 и получавших терапию иматинибом в стандартной дозе 400 мг/сут, которым проводилось снижение дозы препарата с целью уменьшения проявлений токсичности. Редукция дозы проводилась неоднородно: 1 пациент продолжил получать иматиниб в дозе 200 мг/сут ежедневно, 6 пациентов – 300 мг/сут 3–7 раз в неделю, 9 пациентов – 400 мг/сут 1–5 раз в неделю; у 3 пациентов терапия была полностью прекращена. У всех пациентов после отмены терапии или снижения дозы ИТК отмечалось уменьшение степени НЯ. За период наблюдения с Me 48 месяцев (15–90 месяцев) потеря БМО была зарегистрирована у трех пациентов (15,8%). У всех пациентов с молекулярным рецидивом после возобновления терапии иматинибом в стандартной дозе или в ежедневном режиме отмечалось восстановление глубокого МО4.5 [14].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ в 2019 году был проведен ретроспективный анализ данных по оценке стабильности молекулярной ремиссии у больных ХМЛ при терапии нилотинибом и дазатинибом в сниженных дозах (n=36) [7].

Исходные суточные дозы нилотиниба составляли 800 мг, 600 мг и 400 мг у 18 (64%), 8 (28%) и 2 (7%) пациентов соответственно. Снижение дозы нилотиниба проводилось до 600 мг, 400 мг, 300 мг и 200 мг/сут у 1 (4%), 21 (75%), 2 (7%) и 4 (14%) пациентов. Изначальные суточные дозы дазатиниба составили 140 мг у 1 (12,5%) и 100 мг у 7 (87,5%) пациентов, снижение дозы проводилось до 70 мг и 50 мг/сут у 2 (25%) и 6 (75%) пациентов соответственно. Me длительности терапии ИТК на момент снижения дозы составила 42,5 месяцев (19–201 месяцев). У 21 пациента (58%) снижение дозы ИТК было обусловлено развитием НЯ на фоне лечения.

Me наблюдения после снижения дозы ИТК2 составила 13 месяцев (3-51 месяц). Выживаемость без потери БМО через 3 года наблюдения в группе пациентов с глубоким МО4 составила 96%, в группе с БМО – 64%. У всех трех пациентов с потерей БМО, которым была возобновлена терапия ИТК в исходных дозах, БМО был

восстановлен. Кроме того, у трех пациентов с исходным БМО на фоне снижения доз ИТК было отмечено улучшение ответа и достижение глубокого МО4. На фоне терапии сниженными дозами ИТК, у 19 из 21 пациентов (90%) отмечалось разрешение НЯ [7].

Снижение дозы ИТК с целью уменьшения выраженности лекарственной токсичности является клинически обоснованным у пациентов, имеющих НЯ при терапии ИТК в стандартных дозах. Современные данные свидетельствуют о том, что индивидуальный подбор и снижение дозы ИТК позволяют уменьшить частоту и выраженность токсических эффектов при сохранении эффективности терапии у большинства пациентов. Для разработки клинических рекомендаций необходимы проспективные многоцентровые исследования с единообразными критериями снижения дозы, мониторинга и оценкой долгосрочных исходов.

1.8. Эффективность и безопасность терапии ИТК в сниженных дозах с последующей отменой лечения

Снижение дозы ИТК у пациентов с ХМЛ при развитии НЯ предусмотрено клиническими рекомендациями. По данным ряда исследований, терапия ИТК в сниженных дозах у пациентов с оптимальным ответом в большинстве случаев не приводит к потере ранее достигнутого терапевтического ответа и может способствовать уменьшению степени и частоты лекарственной токсичности. В последние годы был предложен подход, предусматривающий полную отмену лечения после этапа наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах.

Одним их первых крупных проспективных многоцентровых исследований, в котором оценивались результаты такого подхода, стало исследование DESTINY. В него были включены 174 пациента с БМО (n=49) или глубоким МО4 (n=125), длительностью терапии ИТК не менее 3 лет и соответствующего МО не менее 1 года [39, 70]. Целью исследования была оценка выживаемости без потери БМО (*BCR::ABL1* > 0,1%) на этапе терапии ИТК в сниженной дозе и после полной отмены

лечения. В течение первых 12 месяцев после включения в исследование пациенты получали ИТК в дозе, составлявшей 50% от стандартной. По различным причинам из исследования были исключены 6 пациентов. За время наблюдения на фоне терапии сниженными дозами ИТК потеря БМО была зарегистрирована у 3 из 121 пациентов (2,5%) с глубоким МО4 и у 9 из 48 пациентов (18,8%) с БМО.

В дальнейшем пациентам, у которых не было зафиксировано потери БМО, была выполнена отмена терапии ИТК. Трехлетняя выживаемость без потери БМО составила 72% в группе пациентов с исходным глубоким МО4 и 36% – в группе пациентов с исходным БМО. Всем пациентам с потерей БМО была возобновлена терапия прежним ИТК в стандартной дозе, в результате чего в течение 5 месяцев у всех больных отмечалось восстановление БМО.

В исследовании DESTINY было отмечено снижение выраженности отдельных побочных эффектов (тошнота, диарея, кожная сыпь, периорбитальные отеки, истончение волос) в течение первых 3 месяцев после редукции дозы ИТК [70].

Полученные результаты по вероятности сохранения БМО после отмены лечения с предшествующим наблюдением на фоне терапии ИТК в сниженных дозах в группе пациентов с глубоким МО4 (72%) оказались выше, чем в исследованиях с одномоментной отменой терапии, где выживаемость без потери БМО после отмены лечения составляла около 50% [9, 43, 44, 56, 63, 76]. Авторы предположили, что этап наблюдения терапии ИТК в сниженных дозах ИТК перед отменой терапии может способствовать увеличению вероятности сохранения БМО после отмены лечения.

В 2017 году были опубликованы результаты ретроспективного французского исследования NILO–RED, в которое был включен 81 пациент с ХМЛ в хронической фазе (ХФ). Все пациенты на момент включения получали терапию нилотинибом в стандартных дозах 600 мг или 800 мг/сут, преимущественно в качестве первой линии терапии (68,3%). У 66 (81,5%) пациентов на момент включения определялся глубокий МО (как минимум МО4), у 16 (19,6%) пациентов – только БМО. Снижение дозы нилотиниба проводилось до 450–300 мг/сут. У 27 из 81 пациента (33,3%) причиной редукции дозы нилотиниба являлось наличие НЯ. Ме длительности наблюдения при терапии сниженными дозами нилотиниба составила 24 месяца (5–54 месяца). Потеря

БМО в период терапии сниженными дозами нилотиниба была отмечена у двух пациентов с исходным БМО при включении в исследование. Одиннадцати больным была прекращена терапия нилотинибом, и за период наблюдения с Me 18 месяцев потеря БМО была зафиксирована только у одного пациента через 5 месяцев после отмены терапии [87].

Следует отметить, что в исследованиях DESTINY, и в NILO–RED, пациенты с нестабильным глубоким МО4 перед включением в исследование были отнесены к группе пациентов с БМО.

В исследовании DANTE оценивалась возможность наблюдения пациентов с ХМЛ в ХФ без терапии после поэтапного снижения дозы нилотиниба. В исследование были включены 107 пациентов с глубоким МО4 длительностью не менее одного года и длительностью терапии нилотинибом в дозе 300 мг два раза в сут не менее трех лет. Me длительности глубокого МО4.5 перед снижением дозы нилотиниба составила 12,5 месяцев (0–94 месяца). В течение 12 месяцев после включения в исследование пациентам проводилась терапия нилотинибом в сниженной дозе 300 мг/сут. В период наблюдения на фоне терапии нилотинибом в сниженной дозе потеря глубокого МО4 (в пределах БМО) была отмечена у 8 пациентов, потеря БМО – у 2 пациентов. В фазу наблюдения без терапии были переведены 90 пациентов; по истечении 20 месяцев наблюдения без терапии как минимум БМО сохранялся у 64 (71,1%) больных. В случае развития молекулярного рецидива терапия нилотинибом возобновлялась в исходной дозе – 300 мг два раза в сутки. Из 24 пациентов, возобновивших прием нилотиниба, БМО и глубокого МО4 были достигнуты у 23 человек, МО4.5 – у 20 пациентов [112].

S. Claudiani и соавт. проанализировали группу из 233 пациентов с ХМЛ (181 пациент с глубоким МО (как минимум МО4), 33 пациента с БМО)), получавших терапию иматинибом, нилотинибом, дазатинибом и бозутинибом в стандартных дозах. В каждой группе препаратов пациенты были дополнительно подразделены на несколько подгрупп в зависимости от уровня снижения дозы ИТК. Me длительности наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах составила 25,3 месяцев (1,9–175 месяцев). Оценивалась двухлетняя выживаемость без потери БМО на фоне

терапии сниженными дозами ИТК, которая составила: для иматиниба – 88,4%, для дазатиниба – 92,4%, для нилотиниба – 93,4%, для бозутиниба – 91,7%. У 55 из 233 больных с длительным стабильным глубоким МО впоследствии была выполнена отмена терапии ИТК. Ме длительности наблюдения после отмены лечения составила 28 месяцев (5–83,7 месяцев). Двухлетняя выживаемость без потери БМО после прекращения терапии составила: для иматиниба (n=21) – 85,7%, для дазатиниба (n=12) – 62,3%, для нилотиниба (n=20) – 80%, для бозутиниба (n=2) – 100% [110].

E. Cayssials и соавт. опубликовали результаты французского ретроспективного исследования, в которое был включен 301 пациент с ХМЛ: 199 пациентов на фоне терапии ИТК в стандартных дозах, 102 пациенты – на сниженных дозах. Пациентам проводилась терапия иматинибом, дазатинибом, нилотинибом и понатинибом. У 77 пациентов была выполнена отмена терапии. Критериями для прекращения лечения являлись общая длительность терапии ИТК не менее 5 лет и глубокого МО4 не менее 2 лет; для пациентов, получавших терапию ИТК в дозах ниже стандартных, дополнительно требовалась длительность наблюдения на редуцированных дозах не менее 12 месяцев перед отменой терапии. Ме длительности терапии ИТК перед прекращением лечения составила 80,9 месяцев (28,9–187 месяцев); Ме длительности глубокого МО4 – 44,5 месяцев (22,9–124,9 месяцев).

У 51 пациента до отмены проводилась терапия ИТК в стандартных дозах (иматиниб 400 мг/сут, дазатиниб 100 мг/сут, нилотиниб 600 мг/сут, понатиниб 45 мг/сут), у 26 больных – в дозах ниже стандартных. Во всех случаях снижение дозы препарата было обусловлено наличием НЯ. Выживаемость без потери БМО к 12–му месяцу наблюдения у пациентов, получавших перед отменой ИТК в сниженной и стандартной дозах, составила 80,8 и 56,8%, соответственно (p=0,03). При этом, выживаемость без потери БМО через 60 месяцев в этих группах пациентов составила 58,8% и 47,5%, соответственно (p=0,14). Потеря БМО после отмены терапии была зарегистрирована у 36 пациентов (46,7%). Всем пациентам с потерей БМО была возобновлена терапия прежним ИТК в стандартной дозе, что привело к восстановлению БМО у всех больных в течение 6 месяцев [82].

В 2021 году были опубликованы промежуточные результаты чешского проспективного многоцентрового исследования HALF. В исследование были включены 102 пациента с ХМЛ, которым проводилась отмена терапии ИТК (иматиниб, нилотиниб и дазатиниб) с предварительным поэтапным снижением дозы ИТК в течение одного года: в первые 6 месяцев пациенты получали ИТК в дозе 50% от стандартной в ежедневном режиме, в последующие 6 месяцев – в режиме приема через день. Около 50% больных были включены в исследование уже на фоне терапии сниженными дозами ИТК. Ме длительности терапии ИТК и глубокого МО4 составила 9,8 лет (4,2–20,2 лет) и 7,3 лет (3,2–18,3 лет), соответственно. За время наблюдения потеря БМО на фоне терапии сниженными дозами ИТК была отмечена у двух пациентов, в обоих случаях – через 8 месяцев после включения в исследование [59].

В 2023 году исследователи из Китая опубликовали результаты ретроспективного анализа выживаемости без потери БМО после отмены терапии у 190 пациентов с ХМЛ и глубоким МО4 длительностью не менее 2 лет. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от принимаемой дозы ИТК перед отменой терапии: пациенты первой группы (n=163) получали терапию ИТК в стандартных дозах, пациенты второй группы (n=27) – в сниженных дозах. Длительность терапии ИТК и длительность МО4 до отмены терапии в обеих группах были сопоставимы. Снижение дозы ИТК у пациентов второй группы преимущественно выполнялось по причине наличия НЯ (n=17). Через 24 месяца наблюдения после отмены терапии не было выявлено значимых различий в выживаемости без потери БМО между группами: 66,7% vs 55,8%. У 56 из 57 пациентов с молекулярным рецидивом БМО был восстановлен в течение 3 месяцев после возобновления терапии ИТК в стандартных дозах [107].

В Китайском многоцентровом исследовании была проанализирована группа из 125 пациентов, рандомизированных на две равные группы: первая группа (n=63) – пациенты, которым проводилась отмена терапии ИТК, вторая группа (n=62) – пациенты, которым проводилась терапия ИТК в сниженных дозах: иматиниб 200 мг/сут, дазатиниб 50 мг/сут, нилотиниб 300–400 мг/сут. Выживаемость без потери

БМО в течение 12 месяцев наблюдения составила 60% в первой и 88,3% во второй группе (p=0,0002). У 27 из 29 пациентов с потерей БМО была возобновлена терапия ИТК в стандартных дозах, что привело к восстановлению БМО у всех больных в течение 6 месяцев. Двум пациентам была возобновлена терапия дазатинибом в дозе 50 мг/сут, в результате чего было отмечено восстановление БМО в течение 6 месяцев. Случаев прогрессии ХМЛ в продвинутые фазы зарегистрировано не было [40].

Таким образом, данные зарубежных исследований демонстрируют эффективность и безопасность применения ИТК в сниженных дозах перед полной отменой терапии. Достигнутые показатели выживаемости без потери БМО превосходят результаты исследований с одномоментной отменой терапии ИТК. Ни в одном из исследований не было зарегистрировано случаев прогрессии ХМЛ до продвинутых стадий, потери гематологического и ЦО. Снижение дозы ИТК сопровождалась уменьшением выраженности лекарственной токсичности и улучшением переносимости терапии, что положительно влияло на качество жизни пациентов. Важно отметить, что при развитии молекулярного рецидива после отмены лечения возобновление терапии ИТК позволяет в кратчайшие сроки восстановить БМО у подавляющего большинства пациентов.

1.9. Факторы, ассоциированные с сохранением БМО после снижения дозы и отмены терапии ИТК

В клинических исследованиях, посвященных одномоментной отмене терапии ИТК у пациентов с ХМЛ изучались параметры, ассоциированные с сохранением БМО после отмены терапии ИТК. По данным ряда крупных зарубежных исследований, длительность терапии ИТК является одним из наиболее значимых прогностических факторов сохранения БМО после отмены терапии [44, 75]. Другим важным фактором считается длительность глубокого МО4 на момент отмены лечения [44]. При этом прогностическое значение глубины МО на момент отмены терапии ИТК остается предметом дискуссии [18, 44, 67]. Согласно данным отдельных исследований,

предшествующая резистентность к терапии ИТК также может быть связана с меньшей вероятностью сохранения БМО после отмены лечения [42, 43].

В исследовании DESTINY были проанализированы факторы, потенциально связанные с сохранением БМО после снижения дозы ИТК и последующей отмены терапии: возраст, пол, группа риска (Sokal, Hasford и EUTOS (EUropean Treatment Outcome Study) long–term survival score (ELTS)), состояние пациентов по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), общая длительность терапии ИТК, глубина МО и длительность глубокого МО.

При однофакторном анализе глубина МО (МО4 по сравнению с МО3) на момент снижения дозы ИТК была связана с вероятностью сохранения БМО после снижения дозы и отмены терапии ИТК. Кроме этого, наличие МО4.5 по сравнению с МО4 перед снижением дозы ИТК ассоциировалось с более высокой выживаемостью без потери БМО. При многофакторном анализе, помимо глубины МО, статистически значимым прогностическим фактором была общая длительность терапии ИТК до снижения дозы. Риск потери БМО различался между группами пациентов с длительностью терапии 3–5, 5–7, 7–10 и 10–14 лет (p=0,021) [70].

В исследовании E. Cayssials и соавт. оценивали факторы, ассоциированные с сохранением БМО после отмены терапии у пациентов, получавших перед прекращением терапии терапию ИТК в стандартных и в сниженных дозах. Как при однофакторном, так и при многофакторном анализе единственным статистически значимым фактором была исходная группа риска по шкале Sokal. Пол, терапия интерфероном–α (ИФН–α) в анамнезе, предшествующая терапия сниженными дозами ИТК, общая длительность терапии ИТК и длительность глубокого МО4 не были связаны с вероятностью успешного сохранения БМО после отмены терапии [82].

В исследовании Y. Chen и соавт. при однофакторном анализе с потерей БМО после отмены терапии были ассоциированы тип ИТК, предшествующая резистентность к иматинибу, линия терапии ИТК и время до достижения глубокого МО4. При многофакторном анализе статистически значимым фактором оставалась только предшествующая резистентность к иматинибу [107].

В многоцентровом китайском исследовании длительность терапии ИТК более 6 лет и длительность МО4.5 более 3 лет были прогностическими факторами сохранения БМО как у пациентов после отмены терапии, так и у пациентов, получавших ИТК в сниженной дозе [40].

Таким образом, в исследованиях по одномоментной отмене терапии ИТК более длительная терапия и более продолжительный глубоким МО в ряде случаев ассоциировались с большей вероятностью сохранения БМО. Однако в исследованиях, предусматривавших предварительное снижение дозы ИТК, результаты оценки прогностических фактором носят противоречивый характер. Это обусловливает необходимость дальнейшего изучения факторов, связанных с сохранением БМО после предварительного снижения дозы и отмены терапии ИТК.

1.10. Повторная отмена терапии ИТК после восстановления молекулярного ответа

Возможность повторной отмены ИТК после возобновления терапии и восстановления глубокого МО4 изучена в ограниченном количестве работ, в частности в исследованиях TRAD и RE-STIM [105, 106].

В канадском исследовании TRAD (n=131) потеря БМО в течение первого года после первой отмены была выявлена у 57 пациентов (43,5%). Терапия дазатинибом в дозе 100 мг/сут была возобновлена 55 пациентам. Повторная попытка отмены терапии ИТК была предпринята у 35 пациентов. Длительность МО4.5 на момент повторной отмены терапии ИТК составила ≥ 12 месяцев. Выживаемость без потери БМО через 12 месяцев после повторной отмены терапии ИТК составила 10%. Молекулярный рецидив был констатирован у 32 из 35 пациентов (91,4%). Факторами, ассоциированными с сохранением БМО после повторной отмены терапии ИТК, были: время до потери БМО при первой отмене лечения (<2,8 месяцев), глубина молекулярного рецидива при первой отмене терапии (МО3 против МО4), время до восстановления МО3 после молекулярного рецидива при первой отмене терапии (> 1

мес.) и глубина МО на момент отмены терапии (МО4 против МО4.5) [106].

Во французском исследовании RE-STIM (n=70) выживаемость без потери БМО через 12 месяцев наблюдения составила 48%, через 36 месяцев – 35%. Было показано, что выживаемость без потери БМО была выше в группе пациентов, у которых после первой отмены терапии глубокий МО4.5 сохранялся более 3 месяцев [105].

В диссертационное исследование А.Н. Петровой по наблюдению больных без терапии ИТК были включены 8 пациентов с повторной попыткой отмены лечения. Выживаемость без потери БМО через 24 месяца наблюдения без терапии в этой группе больных составила 25%, тогда как в группе пациентов с первой отменой терапии ИТК – 53%. Однако, различия оказались статистически не значимыми (p=0,1), что вероятнее всего было обусловлено малой численностью подгруппы пациентов с повторной отменой терапии ИТК [8].

Таким образом, при повторной отмене терапии риск молекулярного рецидива выше, чем при первом прекращении лечения. В литературе отсутствуют данные о результатах повторной отмены терапии у пациентов, предварительно прошедших этап наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах. Учитывая лучшие результаты сохранения БМО после отмены лечения с предшествующим наблюдением на фоне терапии ИТК в сниженных дозах по сравнению с одномоментной отменой, дальнейшее изучение такого подхода при повторной отмене ИТК представляется актуальным.

1.11. Синдром отмены ИТК

Отмена терапии ИТК у больных ХМЛ, как правило, сопровождается уменьшением имеющейся лекарственной токсичности [25, 73]. Вместе с тем примерно у 20–40% больных после прекращения терапии ИТК развивается синдром отмены, проявляющийся болями в суставах, мышцах, костях, а также кожным зудом [8, 100]. Синдром отмены обычно возникает через несколько недель после прекращения терапии, может сохраняться в течение нескольких месяцев и в

большинстве случаев регрессирует самостоятельно. При возобновлении терапии ИТК его проявления, как правильно, быстро исчезают [88].

Патогенез синдрома отмены окончательно не установлен. Предполагается, что его развитие может быть связано с прекращением ингибирования сигнальных путей, ассоциированных с рецептором c–kit и альфа– и бета–рецепторами тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) [16].

В исследовании KID наличие синдрома отмены ассоциировалось с более высокой вероятностью сохранения БМО после отмены терапии по сравнению с пациентами без данного осложнения: 79,5% против 49,5% (p=0,003) [66]. В диссертационном исследовании А.Н. Петровой синдром отмены был зарегистрирован у 42% пациентов. С его развитием ассоциировались более старший возраст (p=0,039) и большая продолжительность терапии ИТК до ее прекращения (p=0,001) [8].

В исследовании DESTINY после прекращения терапии, которому предшествовал этап наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах, синдром отмены был зарегистрирован у 21% пациентов и преимущественно имел 1–ю степень тяжесть. Ни у одного из пациентов с потерей БМО (n=12), возникшим после прекращения терапии ИТК, синдром отмены не наблюдался [39].

В многоцентровом проспективном китайском исследовании (n=125), синдром отмены был зарегистрирован у 36 пациентов (28,8%). Среди пациентов, получавших ИТК в сниженных дозах перед отменой терапии, синдром отмены развивался статистически значимо реже, чем среди пациентов после одномоментной отмены терапии: 19,2% против 33,3%, соответственно (p=0,021) [40].

В исследовании Y. Chen и соавт. перед отменой терапии 163 пациента получали ИТК в стандартных дозах, а 27 – сниженные дозы. Синдром отмены в общей группе пациентов был зарегистрирован в 14 пациентов (7,4%), включая 13 пациентов из группы стандартных доз и 1 пациента из группы сниженных доз ИТК [107].

В исследовании DANTE синдром отмены после прекращения терапии был зарегистрирован у 35 из 107 пациентов (38,9%). При этом среди пациентов, получавших нилотиниб в сниженной дозе, случаев синдрома отмены зарегистрировано не было [112].

Таким образом, синдром отмены является относительно частым осложнением прекращения терапии ИТК. По данным отдельных исследований, предварительное снижение дозы может быть связано с меньшей частотой и выраженностью синдрома отмены. Однако результаты исследований неоднородны, поэтому окончательная предварительное снижение дозы ИТК в профилактике данного осложнения требует дальнейшего изучения.

1.12. Фармакокинетика ИТК и терапевтический лекарственный мониторинг

Фармакокинетический профиль ИТК оценивался у пациентов с ХМЛ, участвовавших в исследованиях I/II фазы. Концентрацию ИТК определяли в образцах плазмы крови с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс–спектрометрии (ВЭЖХ–МС/МС). В рамках фармакокинетического анализа оценивались ключевые параметры экспозиции: максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}) и остаточная (минимальная) концентрация (C_{trough}).

Иматиниб метаболизируется в печени преимущественно с участием изоферментов системы CYP3A4 и CYP3A5. Другие изоферменты системы цитохрома P450, включая CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19, играют менее значимую роль в его метаболизме. По данным фармакокинетических исследований и терапевтического лекарственного мониторинга, пол, возраст, масса тела и индекс массы тела не оказывают значимого влияния на концентрацию и клиренс иматиниба [66, 113]. Одновременное применение иматиниба с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450, включая лопинавир, ритонавир, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, эритромицин и кларитромицин, а также с грейпфрутовым соком, может замедлять метаболизм иматиниба и повышать его концентрации в плазме, что потенциально увеличивает риск развития НЯ. Напротив, индукторы изофермента CYP3A4, включая рифампицин, дексаметазон, препараты зверобоя, карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал, могут ускорять метаболизм

иматиниба, снижать его концентрацию в плазме и уменьшать эффективность терапии [90].

Нилотиниб, как и иматиниб, метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. По данным популяционных фармакокинетических исследований, пол, возраст, масса тела и индекс массы тела не оказывают клинически значимого влияния на экспозицию нилотиниба [29]. По данным исследования с однократным приемом нилотиниба, площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) увеличивалась на 35% у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (классы А и В по Чайлд–Пью) и на 19% у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд–Пью) по сравнению со здоровыми участниками. При этом период полувыведения ($t_{1/2}$) сопоставим у пациентов с печеночной недостаточностью класса А и у здоровых пациентов из контрольной группы (15,1 и 16 часов соответственно), но возрастает у пациентов с печеночной недостаточностью классов В и С (21,6 и 32,4 часа соответственно). Влияние лекарственного взаимодействия индукторов и ингибиторов CYP3A4 с нилотинибом изучено на примере рифампицина (сильный индуктор CYP3A4) и кетоконазола (ингибитор CYP3A4). Одновременное применение рифампицина приводило к значительному снижению C_{max} нилотиниба – на 64% по сравнению с монотерапией нилотинибом. Напротив, прием нилотиниба с грейпфрутовым соком повышал его C_{max} на 60% [28].

В таблице 1 представлена информация о некоторых фармакокинетических параметрах препаратов группы ИТК

Таблица 1 – Основные фармакокинетические параметры ИТК.

ИТК	**Среднее время достижения C_{max} (t_{max})**	**Период полувыведения препарата ($t_{1/2}$)**	**Ориентировочное время достижения равновесной концентрации**	**Литературный источник**
Иматиниб 400 мг/сут	В 1–й день терапии – 3,1 часа; на 28–й день терапии – 3,3 часа	В 1–й день терапии – 15–й часов, на 28–й день терапии – 19 часов	примерно 3–4 суток	[92]
Нилотиниб 800 мг/сут	В 1–й день терапии и на 15–й день терапии – 3 часа	На 15–й день терапии – 17 часов	примерно 8 суток	[29]
Дазатиниб 140 мг/сут	На 8–й день терапии составляет 1–й час, на 26–й день терапии – 3,1 часа	На 8–й день терапии – 4 часа, на 26–й день терапии–2,5 часа	примерно 1 сутки	[27]
Бозутиниб 500 мг/сут	В 1–й день и на 15–й день терапии – 6 часов	В 1–й день и на 15–й день терапии – 22 часа	примерно 4–5 суток	[103]

Равновесная концентрация (steady–state) представляет собой стабильное уровневое значение препарата в плазме, которое достигается при его повторном приеме в фиксированной дозе и с постоянной частотой, когда суммарное поступление лекарства в организм соответствует его суммарной элиминации. При достижении равновесия амплитуда колебаний концентрации остается постоянной, а среднее значение экспозиции не увеличивается при последующих приемах. Время достижения равновесной концентрации для ИТК составляет примерно 4–5 периодов полувыведения препарата и зависит от конкретного препарата. Для большинства ИТК период достижения равновесной концентрации составляет от нескольких часов до нескольких суток. При интерпретации уровней C_{trough} и C_{max} принципиально важно учитывать этот период и проводить фармакокинетические измерения не ранее достижения steady–state, чтобы получить репрезентативные показатели экспозиции препарата [29, 90, 113].

В ряде исследований продемонстрирована зависимость клинической эффективности иматиниба и ИТК2 от их системной экспозиции.

Так, N. Singh и соавт. (n=40) показали, что средняя C_{trough} иматиниба в плазме у пациентов, достигших полного гематологического ответа (ПГО) через 3 месяца или частичного цитогенетического ответа (ЧЦО) через 6 месяцев терапии (n=20), была достоверно выше, чем у пациентов без достижения ПГО и ЧЦО (n=20): 2340 нг/мл против 690 нг/мл соответственно (p=0,002) [45].

S. Picard и соавт. выявили, что среднее значение C_{trough} иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400–600 мг/сут было достоверно выше в группе пациентов, достигших БМО (n=34), по сравнению с группой пациентов без БМО (n=34): 1452,1 против 869,3 нг/мл (p <0,001). При помощи ROC–анализа было установлено, что минимальное пороговое значение C_{trough} иматиниба в плазме, ассоциированное с достижением БМО, составляет 1002 нг/мл [113]. Эти результаты подтверждены в более крупных зарубежных исследованиях (R. Larson и соавт., N.Takanashi и соавт.), а также в российском исследовании С.И. Куцева и соавт. [6, 33, 66].

В работе С.И. Куцева и соавт. у 49 пациентов определялась C_{trough} иматиниба в плазме через 18–36 месяцев терапии; забор крови выполнялся через 20–25 часов после

последнего приема препарата. У 18 больных (36,7%) был достигнут БМО, у 31 пациента (63,3%) БМО получен не был. Среднее значение C_{trough} иматиниба в плазме у пациентов с БМО было достоверно выше, чем у пациентов без БМО: 1729,2 ± 215,0 нг/мл против 962,1 ± 77,2 нг/мл [6].

Для нилотиниба и других ИТК2 связь между плазменной экспозицией и эффективностью менее однозначна. L. Larson и соавт. сообщили о тенденции к более высокой вероятности достижения БМО при C_{trough} нилотиниба >1569 нг/мл, однако различия были статистически незначимыми. Авторы также выявили, что пол был единственным значимым фактором, влияющим на биодоступность нилотиниба: у мужчин биодоступность нилотиниба была на 10% ниже, чем у женщин [98]. Возможные механизмы этого явления связывают с более коротким временем опорожнения желудка и временем транзита по ЖКТ у мужчин по сравнению с женщинами [38]. Также было выявлено, что повышение активности АСТ было статистически значимо связано с изменением клиренса нилотиниба. Согласно популяционной фармакокинетической модели, повышение активности АСТ в 1,5 и 2 раза выше верхней границы нормы приводит к снижению клиренса нилотиниба на 1 и 3% соответственно.

C. Tanaka и соавт. продемонстрировали, что при многократном приеме увеличение суточной дозы от 400 до 1200 мг не приводит к пропорциональному росту C_{max} свободного препарата. Это объясняется ограниченной растворимостью и/или насыщением процессов всасывания; в результате при повышении дозы большая часть дополнительной дозы не добавляет значимой системной экспозиции. Клинически это означает, что повышение дозы выше определенного порога (около 400 мг/сут) может не приводить к увеличению терапевтического эффекта, но повышать риск побочных явлений [29].

Следует отметить, что вариабельность концентраций лекарственных препаратов обусловлена различными факторами, включая наследственные, генетические особенности, состояние желудочно–кишечного тракта и лекарственные взаимодействия.

Помимо взаимосвязи концентрации ИТК с достижением ПЦО и БМО, в

литературе имеются данные о зависимости частоты и выраженности побочных эффектов от концентрации ИТК в плазме крови.

В крупном исследовании IRIS (n=351) авторами не было выявлено четкой корреляции между C_{trough} иматиниба и наличием лекарственной токсичности, однако отдельные проявления (миалгии, абдоминальные боли, кровотечения) чаще отмечались у пациентов первого квартиля (C_{trough} <647 нг/мл), а другие (тошнота, кожная сыпь, отеки) – у пациентов четвертого квартиля (C_{trough} > 1170 нг/мл) [66].

В исследовании X. Wang и соавт. (n=981), было установлено, что у пациентов с C_{trough} дазатиниба > 5 нг/мл плевральный выпот развивался достоверно чаще, чем у пациентов с C_{trough} дазатиниба <5 нг/мл: 22% против 11%. Пациентам с наибольшей C_{trough} дазатиниба чаще требовалось снижение дозы препарата из–за развития НЯ – в 59% случаев [41].

В исследовании японских авторов на группе из 25 пациентов с ХМЛ была проанализирована взаимосвязь между C_{trough} бозутиниба в плазме и вероятностью развития НЯ на фоне терапии. Пациенты были разделены на четыре квартиля (Q1–Q4) в зависимости от значения C_{trough} бозутиниба в плазме: в Q1 вошли пациенты с наименьшей минимальной концентрацией препарата (<32,5 нг/мл), Q4 – с наибольшей (> 91 нг/мл). Было показано, что признаки печеночной дисфункции 1–4 степени достоверно чаще развивались у пациентов с C_{trough} бозутиниба > 91 нг/мл. Аналогичная зависимость была отмечена между C_{trough} бозутиниба и развитием диареи 2–3 степени [34].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о возможной связи плазменной экспозиции ИТК как с эффективностью терапии, так и с риском развития НЯ. Для отдельных препаратов и клинических исходов преложены ориентировочные пороговые значения концентраций, однако их универсальная клиническая применимость не установлена. Результаты исследований неоднородны и зависят от типа ИТК, режима дозирования, длительности терапии, характеристик пациентов и критериев оценки исходов.

В доступной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи концентрации ИТК с утратой глубокого МО4 после снижения дозы ИТК у пациентов со стабильным

глубоким МО4.5, а также об ассоциации изменений показателей экспозиции (C_{trough} и C_{max}) с регрессом лекарственной токсичности после редукции дозы ИТК. Это обосновывает необходимость проведения проспективных фармакокинетико–фармакодинамических исследований, направленных на изучение взаимосвязи концентрации препаратов с эффективностью и безопасностью терапии в условиях сниженного дозирования.

1.13. Заключение

В последние годы накоплен значительный объем данных, свидетельствующих о потенциальной безопасности и клинической целесообразности снижения доз ИТК у пациентов с ХМЛ, достигших оптимального МО. У большинства пациентов снижение дозы ИТК сопровождается уменьшением частоты и выраженности лекарственной токсичности, что может улучшать переносимость лечения и потенциально снижать риск тяжелых осложнений, связанных с лекарственной токсичностью. Модификация дозы ИТК также может быть целесообразна и оправдана у пациентов пожилого возраста с множественными сопутствующими заболеваниями с целью снижения риска развития и выраженности НЯ.

Вместе с тем проспективные данные, касающиеся наблюдения пациентов на фоне терапии ИТК в сниженных дозах с последующей отменой терапии, остаются ограниченными. Недостаточно изучены вопросы, имеющие клиническое значение: влияние предварительного этапа наблюдения пациентов на фоне терапии ИТК в сниженных дозах на выживаемость без потери БМО после отмены лечения; эффективность и безопасность повторных попыток отмены терапии; безопасность возобновления терапии ИТК в сниженных дозах при развитии молекулярного рецидива после отмены лечения, частота и степень выраженности синдрома отмены при предшествующем этапе наблюдения при терапии ИТК в сниженных дозах.

До настоящего времени не проводился анализ влияния концентрации ИТК в плазме у пациентов с ХМЛ на потерю ранее достигнутого глубокого МО4 и на разрешение лекарственной токсичности после снижения дозы ИТК. Определение

пороговых значений плазменных концентраций, ассоциированных с безопасностью снижения дозы ИТК, имеет высокую прикладную ценность для персонализированного подбора дозы ИТК.

Таким образом, сохраняется необходимость проведения проспективных исследований с четко определенными критериями включения пациентов, унифицированными схемами снижения дозы ИТК, регламентированными алгоритмами отмены терапии и возобновления терапии, а также стандартизированным молекулярно-генетическим мониторингом. Такие исследования позволят подтвердить безопасность и эффективность ступенчатого снижения дозы ИТК с последующей отменой терапии, определить факторы, ассоциированные с сохранением БМО и глубокого МО4 после редукции дозы ИТК и прекращения терапии, а также оценить роль фармакокинетического мониторинга в индивидуализации лечения пациентов с ХМЛ.

Глава 2. Пациенты и методы исследования

2.1. Пациенты и критерии отбора

С декабря 2019 года по декабрь 2021 года в исследование были включены 102 пациента с ХМЛ. Пациенты наблюдались в клинико-диагностическом отделении гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ и в ГБУЗ «Городская клиническая больница г. Саранска».

Последний пациент был включен в исследование в декабре 2021 года. Наблюдение за пациентами завершено в июле 2025 года; анализ данных выполнен по состоянию на август 2025 года.

Исследование проводилось по единому протоколу с применением одинаковых критериев отбора пациентов, алгоритмов снижения и повышения дозы ИТК, критериев перехода между этапами лечения и схемы молекулярного мониторинга.

По дизайну исследование являлось многоцентровым проспективным нерандомизированным стратифицированным исследованием по редукции доз ингибиторов тирозинкиназ и отмене терапии у больных хроническим миелоидным лейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом (READIT–2020, Study of REduction And DIscontinuation Treatment of TKI – Imatinib, Nilotinib, Dasatinib and Bosutinib).

Протокол был одобрен на заседании Этического Комитета ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ (протокол заседания №170). Исследование было зарегистрировано в международном реестре клинических испытаний Clinicaltrials.gov (*NCT 04578847*) [15].

До включения в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Критерии включения в исследование.

1. Для пациентов, находящихся на момент включения в исследование на фоне терапии ИТК в стандартных дозах	– Возраст ≥ 18 лет. – ХМЛ в ХФ (фаза заболевания определялась согласно классификации ELN [99]. – Общая длительность терапии ИТК не менее 3 лет. – Длительность глубокого МО4.5 (*BCR::ABL1*≤0.0032%) не менее 1 года, БМО (*BCR::ABL1*≤0.1%) – не менее 2 лет. – Подтверждение глубокого МО4.5 по меньшей мере 3–мя результатами ПЦР в течение года (±2 месяца) перед включением в исследование. – Подтверждение глубокого МО4.5 в центральной лаборатории. – Наличие подписанного информированного согласия.
2. Для пациентов, находящихся на момент включения в исследование на фоне терапии ИТК в сниженных дозах 1 этапа	– Критерии включения п.1 + – Длительность МО4.5 сроком не менее 1,5 лет. – Длительность терапии ИТК в сниженных дозах 1 этапа не менее 6 месяцев.

Продолжение таблицы 2

3. Для пациентов, находящихся на момент включения в исследование на фоне терапии ИТК в сниженных дозах 2 этапа	– Критерии включения п.1 + – Длительность глубокого МО4.5 сроком не менее 2 лет. – Наличие как минимум глубокого МО4.5 непосредственно перед отменой терапии ИТК. – Длительность терапии ИТК в сниженных дозах ИТК 2 этапа не менее 6 месяцев; общая длительность терапии ИТК в сниженных дозах не менее 12 месяцев.

Неудача терапии иматинибом в анамнезе и/или предшествующей неудачная попытка отмены терапии ИТК у пациентов не являлись критериями исключения.

Неудача терапии – совокупность характеристик ответа на терапию ИТК (гематологического, цитогенетического, молекулярно–генетического), которая предполагает низкую вероятность длительной выживаемости и является показанием к смене терапии (неудача терапии определялась согласно критериям ELN [50].

Неудачной отменой терапии в анамнезе считали попытку отмены терапии ИТК в прошлом (вне клинического исследования), в результате которой произошла потеря БМО, и пациент был возвращен на терапию ИТК.

Критериями невключения в исследование являлись:

– Возраст младше 18 лет.
– Статус по шкале ECOG >2.
– Фаза акселерации и бластного криза ХМЛ (в том числе в анамнезе).
– Несоответствие требованиям к глубине или продолжительности МО для соответствующего этапа исследования.
– Наличие редких типов транскрипта *BCR::ABL1* – p190 и p230.
– Недееспособность и/или неспособность соблюдать процедуры протокола.

– Отказ пациента от подписания информированного добровольного согласия либо отзыв ранее подписанного согласия.

Основаниями для досрочного прекращения участия в исследовании являлись:

– отзыв пациентом ранее подписанного информированного добровольного согласия;

– наступление беременности, если это препятствовало дальнейшему выполнению процедур протокола;

– возникновение иных обстоятельств, препятствующих дальнейшему участию пациента в исследовании, в соответствии с протоколом.

2.2. Дизайн исследования

Исследование являлось многоцентровым проспективным нерандомизированным стратифицированным исследованием, направленным на оценку эффективности и безопасности последовательного снижения дозы ИТК с последующей отменой терапии у пациентов с ХМЛ, достигших стабильного глубокого МО4.5.

Все пациенты до включения в исследование подписывали добровольное информированное согласие. Исходное состояние пациентов оценивали на этапе скрининга, который проводили не ранее чем за 4 недели до включения в исследование.

Процедуры скрининга

На этапе скрининга выполняли следующие процедуры:

1. сбор демографических данных и сведений об анамнезе заболевания: пол, возраст, дата установления диагноза и показатели, необходимые для расчета групп риска по шкале ELTS, информация о лечении (длительность, препарат, доза, показания для изменения лечения, показания для снижения дозы ИТК вне протокола исследования, выполнялась ли прежде отмена терапии ИТК), дата достижения БМО, глубокого МО4 и МО4.5, а также все результаты молекулярного мониторинга за весь период терапии;

2. количественное определение уровня транскрипта *BCR::ABL1* методом количественной ПЦР в режиме реального времени в образцах периферической крови. Исследование выполняли в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава РФ, г. Москва;

3. определение концентрации иматиниба или нилотиниба в плазме методом ВЭЖХ–МС/МС в биоаналитической лаборатории «Экзактэ Лабс», г. Москва;

4. физикальное обследование;

5. выполнение клинического и биохимического анализов крови;

6. сбор сведений о сопутствующих заболеваниях и токсичности/непереносимости терапии ИТК.

Оценку НЯ проводили на основании жалоб пациента, данных анамнеза, результатов физикального обследования и лабораторных исследований, зарегистрированных в медицинской документации во время соответствующего визита. Степень тяжести НЯ оценивали в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v.5.0) [31].

Под токсичностью терапии понимали НЯ 1-2 степени длительностью более 2-3 месяцев при адекватной сопроводительной терапии, либо при повторном развитии НЯ 3-4 степени. В соответствии с действующими рекомендациями непереносимость терапии могла служить основанием для снижения дозы или смены ИТК [3, 50].

Прогностическая оценка

Прогностическую группу риска определяли на основании клинико–гематологических показателей, имеющих прогностическое значение при ХМЛ. Расчет проводили у пациентов с ХФ ХМЛ на момент установления диагноза, до начала терапии.

Для оценки прогноза использовали шкалу ELTS (EUTOS Long–Term Survival score). Данная прогностическая модель предназначена преимущественно для оценки риска ХМЛ – специфической смертности у пациентов, получающих терапию ИТК, и применялась для стратификации пациентов по исходному риску [99].

После подтверждения стабильного глубокого МО4.5 устанавливали дату снижения дозы либо дату отмены терапии ИТК. Общая схема исследования представлена на рисунке 1.

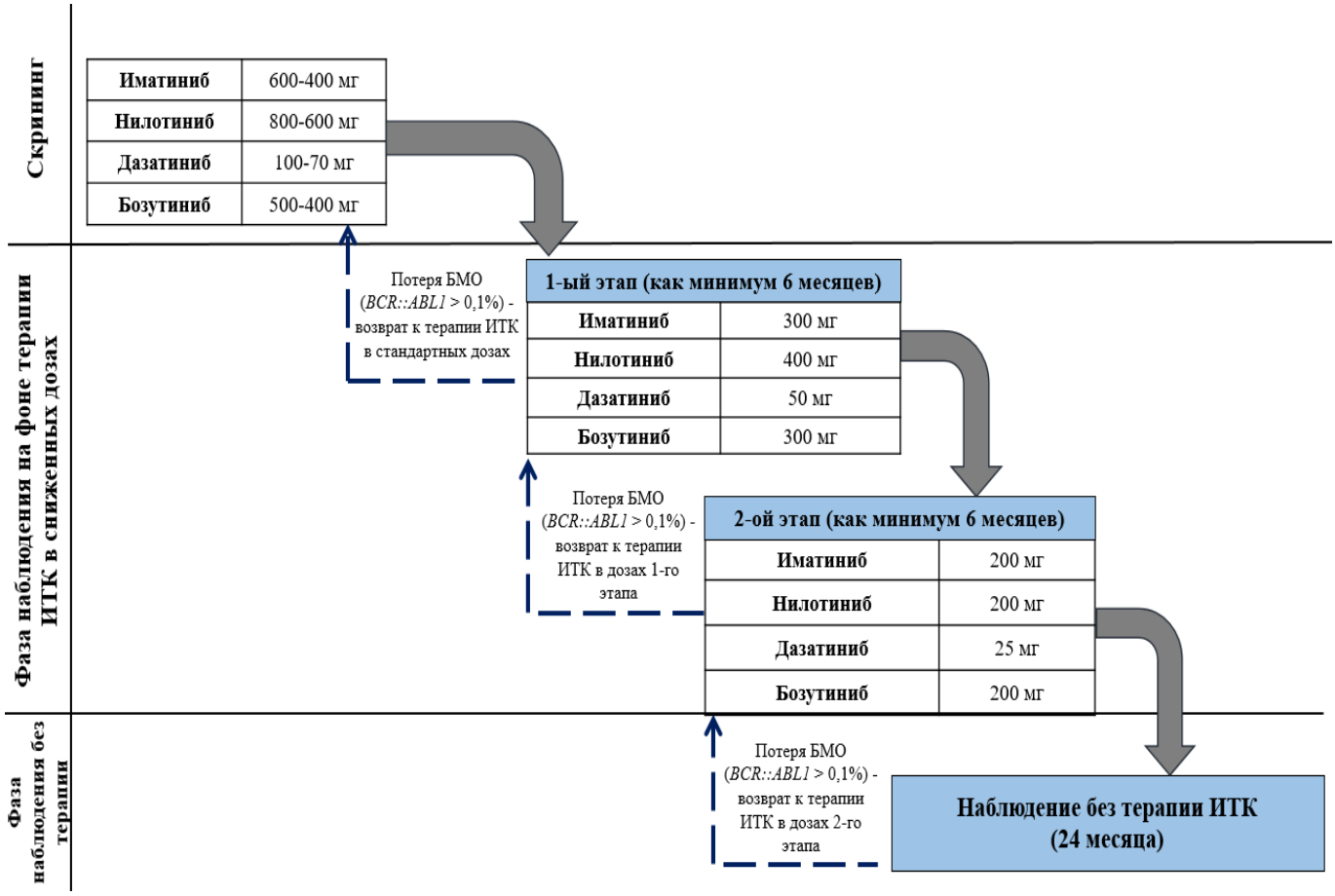


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Этапы исследования

Исследование включало две последовательные фазы наблюдения:

1) фаза наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах продолжительностью не менее 12 месяцев, состоявшую из двух последовательных этапов продолжительностью не менее 6 месяцев каждый;

2) фаза наблюдения без терапии, продолжительностью не менее 24 месяцев.

На 1–ый этап фазы наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах включали пациентов, получавших терапию ИТК в стандартных дозах и соответствовавших критериям протокола.

В течение 1–го этапа пациенты получали первую предусмотренную протоколом дозу ИТК. Если через 6 месяцев наблюдения сохранялся стабильный глубокий

МО4.5, пациента переводили на 2–ой этап и выполняли повторное снижение дозы ИТК до минимальной дозы, предусмотренной для соответствующего препарата в протоколе исследовании.

В фазу наблюдения без терапии включали пациентов с длительностью глубокого МО4.5 не менее 24 месяцев и длительностью терапии ИТК в сниженных дозах не менее 12 месяцев.

Виды молекулярного ответа представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Критерии БМО и глубокого МО при терапии ИТК у больных ХМЛ[1]

БМО (МО3)	Соотношение *BCR::ABL1*/ABL≤0,1% по международной шкале (IS)[2]	
Глубокий МО	МО4	Соотношение *BCR::ABL1*/ABL≤0,01 по IS или неопределяемый уровень *BCR::ABL1* при количестве ABL ≥1000
	МО4.5	Соотношение *BCR::ABL1*/ABL≤0,0032% и >0,001% по IS или неопределяемый уровень *BCR::ABL1* при количестве ABL ≥32000
	МО5	Соотношение *BCR::ABL1*/ABL≤0,001% по IS или неопределяемый уровень *BCR::ABL1*L при количестве ABL ≥10000
Примечание 1 – ссылки на литературные источники [3, 50] Примечание 2 – международная шкала (international scale – IS) – шкала стандартизации, которая используется для представления результатов молекулярно–генетического исследования.		

Отмена терапии

Если у пациента сохранялся стабильный глубокий МО4.5 в течение всего периода наблюдения в период терапии ИТК в сниженных дозах и глубокий МО4.5

подтверждался непосредственно перед планируемой отменой терапии, пациенту осуществлялась отмена лечения.

Решение об отмене терапии принимали совместно с пациентом после обсуждения потенциальных преимуществ и рисков прекращения лечения, необходимости регулярного молекулярного мониторинга и возможного возобновления терапии при утрате БМО.

Пациенты, отказавшиеся от отмены терапии ИТК, продолжали наблюдение на фоне терапии ИТК в сниженных дозах 2–го этапа. Количественное определение транскрипта *BCR::ABL1* у этих пациентов выполнялось 1 раз в 3 месяца.

Протокол также предусматривал возможность включения пациентов, которые до включения уже получали ИТК в сниженной дозе. Если пациенту до включения в исследование проводилась терапия ИТК в дозах 1–го этапа, то длительность терапии ИТК в этих дозах должна была составлять не менее 6 месяцев. Если пациенту до включения в исследование проводилась терапия ИТК в дозах 2–го этапа, то длительность терапии ИТК в сниженных дозах должна была составлять не менее 12 месяцев, включая период не менее 6 месяцев – в дозах 2–го этапа.

Молекулярный мониторинг

В фазе наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах количественная оценка уровня транскрипта *BCR::ABL1* проводилась один раз в 3 месяца.

В фазе наблюдения в течение первого года после отмены терапии молекулярный мониторинг проводили – на 2–м, 3–м, 4–м, 6–м, 8–м, 10–м и 12–м месяцах наблюдения. На втором и третьем годах наблюдения исследование выполняли один раз в 3 месяца (рисунок 2).

Учащенный молекулярный мониторинг в первые 6 месяцев после отмены терапии ИТК был обусловлен более высокой вероятностью развития молекулярного рецидива в этот период [8, 43, 44, 70].

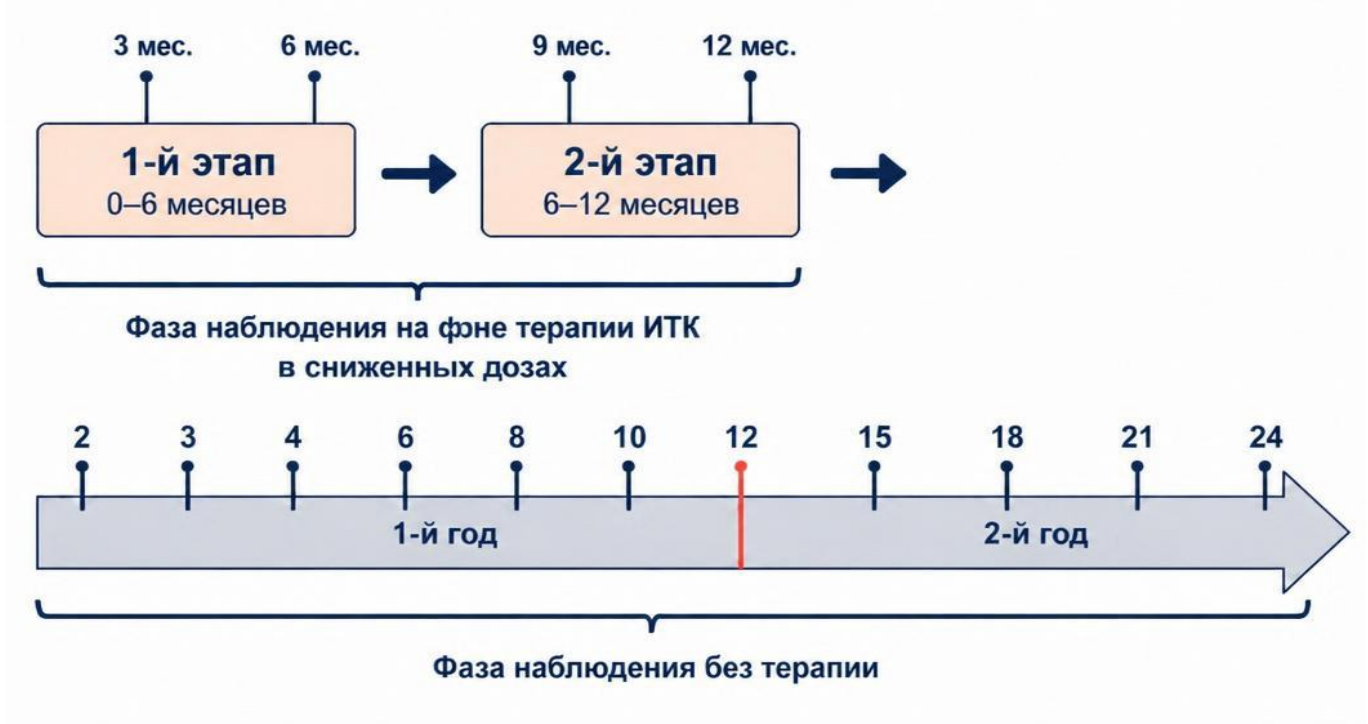


Рисунок 2 – Схема молекулярно–генетического мониторинга в исследовании.

В указанные контрольные точки одновременно с молекулярным мониторингом проводили клиническую оценку состояния пациентов, включавшую физикальное обследование, регистрацию новых заболеваний и клинически значимых событий, а также сбор сведений о сопутствующей терапии с момента предыдущего визита.

На каждом визите оценивали наличие синдрома отмены, а также степень лекарственной токсичности на основании жалоб, осмотра и результатов лабораторных исследований.

Общий клинический и биохимический анализы крови в фазе наблюдения на сниженных дозах ИТК выполняли на 3–м и 9–м месяцах наблюдения. В фазе наблюдения без терапии эти исследования выполняли на 2–м месяце наблюдения.

Синдром отмены

Синдром отмены определяли, как впервые возникший скелетно–мышечный болевой синдром либо увеличение выраженности симптомов ранее существовавшего заболевания опорно–двигательного аппарата, после снижения дозы ИТК или в течение первого года после отмены терапии.

Фармакокинетическое исследование

Определение концентрации ИТК в плазме выполняли у пациентов, получавших иматиниб или нилотиниб.

Исследовали остаточную (C_{trough} – через 24±2 часа после последнего приема препарата) и максимальную (C_{max} – через 3 часа после последнего приема препарата) концентрации препаратов в плазме. В период терапии ИТК в стандартных дозах выполнялось определение только C_{trough}, в сниженных дозах – C_{trough} и C_{max}. При наблюдении без терапии исследование концентрации ИТК в плазме не выполнялось.

Определение молекулярного рецидива и утраты молекулярного ответа

В настоящем исследовании молекулярным рецидивом считали утрату БМО, определяемую как повышение уровня транскрипта *BCR::ABL1* > 0,1%.

Согласно протоколу, утрату БМО на любом этапе исследования фиксировали при однократном повышении указанного порогового значения. При интерпретации результатов стоит учитывать, что в современных рекомендациях решение о возобновлении терапии после отмены ИТК обычно основывается на двукратно подтвержденной утрате БМО, а не на единичном повышении уровня транскрипта *BCR::ABL1*. Таким образом, однократное превышение уровня 0,1% являлось исключительно протокольным критерием настоящего исследования.

В случае утраты БМО на любом из этапов исследования доза препарата повышалась на +1 уровень от той, на фоне терапии которой произошел молекулярный рецидив. После повышения дозы или возобновления приема ИТК оценивали достижение БМО и глубокого МО4.5, а также стабильность МО в течение последующего года. Если через 3 месяца после повышения дозы ИТК или возобновления терапии БМО не восстанавливался, доза ИТК повышали еще на +1 предусмотренный протоколом уровень.

Утратой глубокого МО4 считали однократное повышение уровня транскрипта *BCR::ABL1* > 0,01% по IS. При утрате глубокого МО4 в период терапии ИТК в сниженных дозах пациент продолжал получать препарат в той же дозе, на которой была зафиксирована утрата ответа. Если восстановления глубокого МО4 не происходило, продолжительность наблюдения пациента на данной дозе определяли

индивидуально. Утрата глубокого МО4 в период наблюдения без терапии ИТК не являлась показанием к возобновлению лечения.

Утратой глубокого МО4.5 считали повышение уровня транскрипта *BCR::ABL1* >0,0032% при сохранении значения не выше 0,01% по IS. При утрате глубокого МО4.5 в период терапии ИТК в сниженных дозах или непосредственно перед планируемой отменой терапии дальнейшее снижение дозы не выполняли. Пациент продолжал получать ИТК в той же дозе, на которой была зафиксирована утрата глубокого МО4.5. При последующем восстановлении глубокого МО4.5 и сохранении этого ответа не менее 2 лет после получения согласия пациента могла быть выполнена отмена терапии ИТК.

Молекулярный мониторинг и клиническая оценка после повышения дозы или возобновления терапии ИТК проводились один раз в 3 месяца до восстановления исходной глубины МО.

При развитии или усилении лекарственной токсичности решали вопрос о снижении дозы или смене ИТК с учётом клинической ситуации, тяжести НЯ и возможности сохранить адекватный молекулярный контроль заболевания.

2.3. Характеристика пациентов

Включение пациентов в исследование выполнялось в двух клинических центрах России: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Россия, г. Москва) и Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница №4» (Россия, республика Мордовия, г. Саранск).

На этапе отбора четыре пациента отказались от участия в исследовании в связи с удаленностью места проживания от клинического центра. Скрининговое обследование прошли 106 пациентов. У четырех пациентов не был подтвержден глубокий МО4.5 на момент скрининга, в связи с чем они не были включены в исследование. В окончательную исследуемую когорту вошли 102 пациента.

Тридцать четыре пациента (33,3%) были включены в 1–ом квартале 2020 года. Относительно небольшое количество включенных пациентов в последующие кварталы 2020 года было обусловлено связано с ограничениями, введенными в период пандемии COVID–19 (рисунок 3).

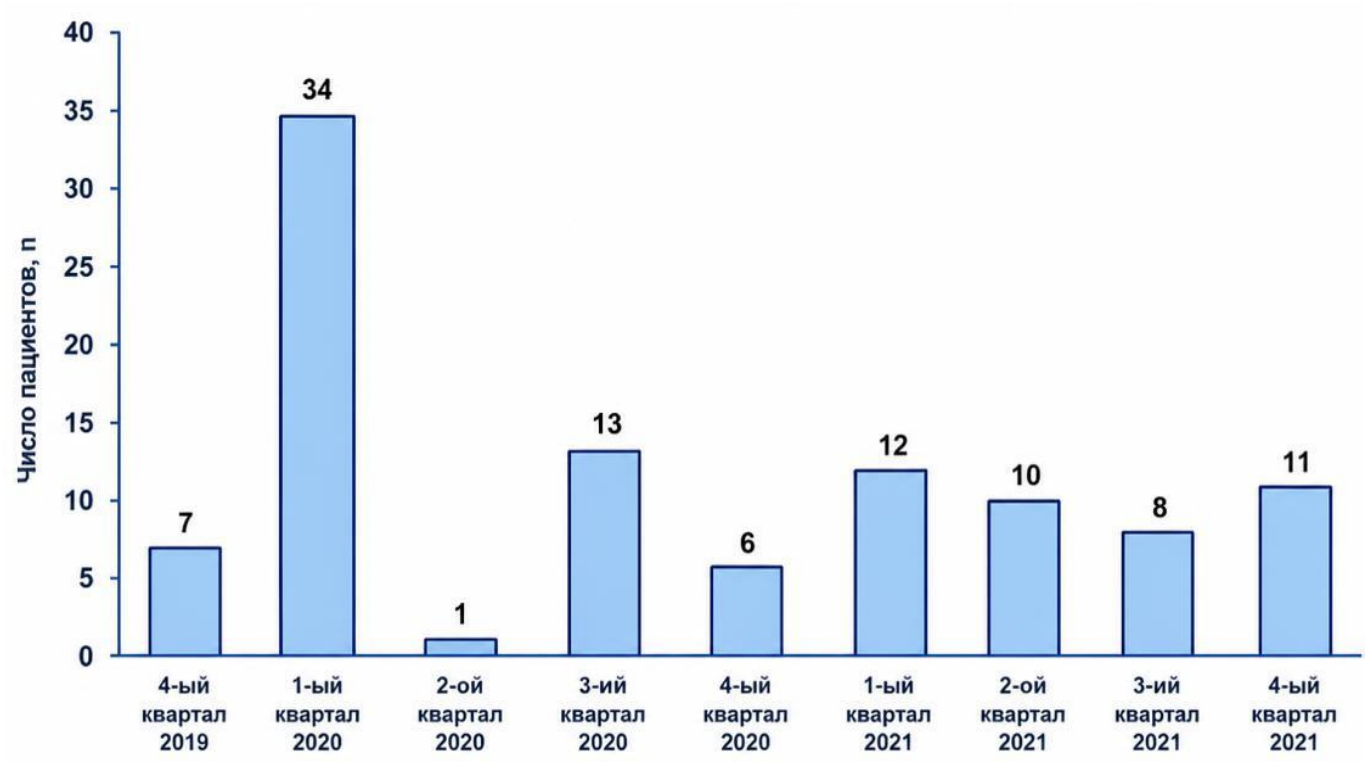


Рисунок 3 – Динамика включения пациентов в исследование.

Для изучения мотивов участия в исследовании всем пациентам предложили заполнить письменный опросник. Наиболее часто пациенты указывали желание в дальнейшем наблюдаться без терапии – 80%, рекомендацию лечащего врача – 53% и наличие лекарственной токсичности на фоне терапии ИТК – 43%. Неудобный режим приема ИТК отметили 6,8% пациентов, желание планирования беременности в период наблюдения без лечения – 1,9% пациентов (рисунок 4). У 55 (53%) пациентов участие в исследовании было обусловлено несколькими причинами.

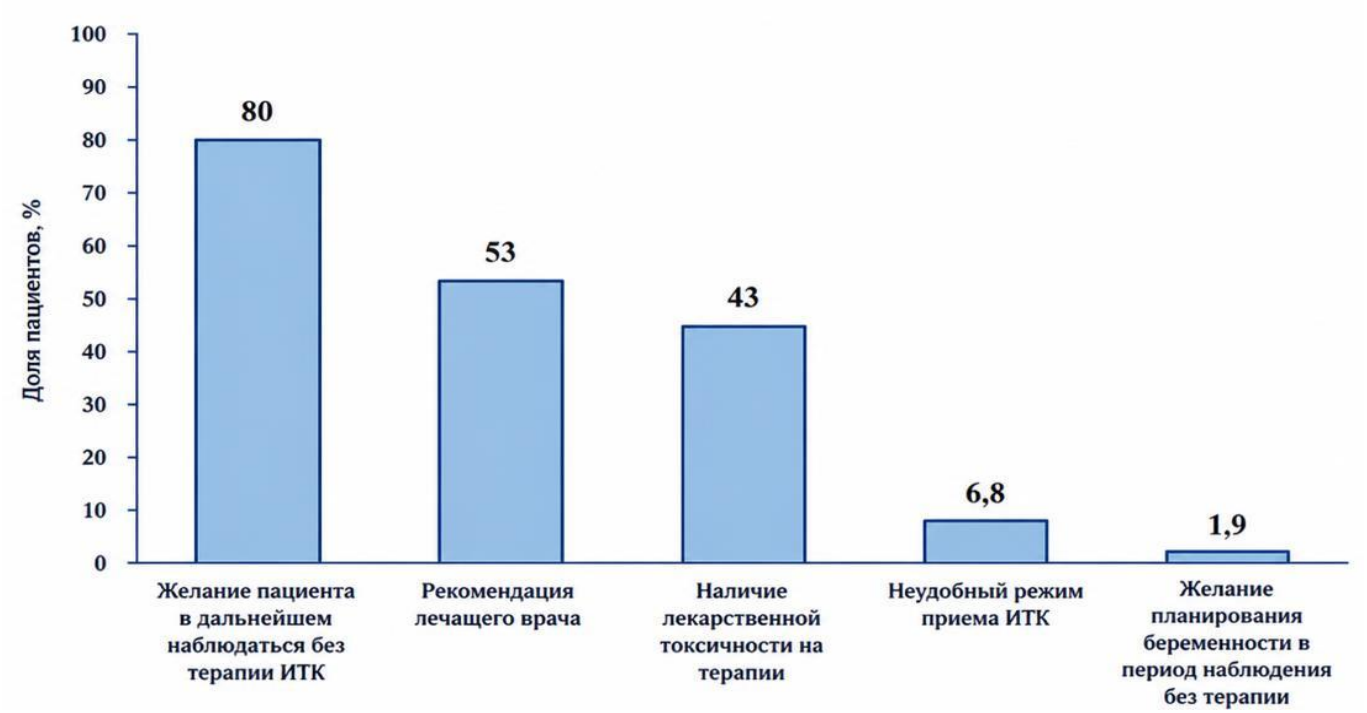


Рисунок 4 – Мотивы включения пациентов в исследование по данным письменного опроса.

В исследуемой когорте были 41 мужчина (40,2%) и 61 женщина (59,8%). Me возраста на момент установления диагноза составила 46 лет (11 – 71 год), Me возраста на момент включения в исследование – 52 года (23 – 74 года). Распределение пациентов по группам риска осуществляли с использованием прогностической шкалы ELTS на момент установления диагноза. Низкий риск выявлен у 62 пациентов (60,8%), промежуточный – у 17 (16,7%), высокий – у 2 (2%). У 21 пациента (20,5%) сведения о группе риска отсутствовали.

На момент включения в исследование у 34 пациентов (33%) отмечался глубокий МО4.5, у 68 пациентов (67%) – глубокий МО5.

Me длительности терапии ИТК на момент включения в исследование в общей группе пациентов составила 6,7 лет (3 – 20,6 лет). Me длительности БМО, глубокого МО4 и МО4.5 на момент включения в исследование составила 5,6 лет (2 – 15,4 лет), 4,2 года (1 – 14,7 лет) и 3,2 года (1–13,7 лет), соответственно.

В группе больных без отмены терапии ИТК в анамнезе Me длительности терапии ИТК составила 5,4 лет (3–20,6 лет). Me длительности БМО, глубокого МО4

и МО4.5 в – 4,3 года (2–15,4 лет), 2,5 лет (1–11,1 лет) и 2 года (1–11,1 лет), соответственно.

Двадцать шесть пациентов были включены в исследование на фоне терапии ИТК в уже сниженных дозах вне клинического исследования. Me длительности терапии ИТК в сниженных дозах ИТК на момент включения в исследование составила 1,6 лет (0,6 – 3,6 лет).

Как минимум одна неудачная попытка прекращения терапии ИТК в анамнезе была у 29 пациентов (28%): у 24 из них отмена терапии ИТК выполнялась в рамках проспективных клинических исследований, у 3 – в связи с наступившей беременностью, у 2 – по причине совместного решения врача и больного.

У больных с отменой терапии ИТК в анамнезе при подсчете длительности терапии был вычтен период наблюдения без терапии при первой отмене лечения, а при подсчете длительности глубокого МО4.5 – период наблюдения без терапии при первой отмене лечения и время до восстановления глубокого МО4.5 после возобновления терапии ИТК.

В группе больных с отменой терапии ИТК в анамнезе Me длительности терапии ИТК составила 9,7 лет (6,1–15,8 лет). Me длительности БМО, глубокого МО4 и МО4.5 – 7,9 лет (3,8–14,7 лет), 7,3 лет (3,2–14,7 лет) и 6,4 лет (3,2–13,7 лет), соответственно.

До начала терапии ИТК 8 пациентам (7,8%) проводилась терапия ИФН–α. У 1 пациента (1%) определялась дополнительная хромосомная аберрация (ДХА) в Ph–негативных клетках – трисомия 8 хромосомы. Сводная клинико–демографическая характеристика группы представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Клинико–демографическая характеристика 102 пациентов с ХМЛ на момент включения в исследование.

Всего больных, n (%)	102 (100)
Возраст на момент постановки диагноза, лет, Me (мин–макс)	46 (11–71)
Возраст на момент включения в исследование, лет, Me (мин–макс)	52 (23–74)

Продолжение таблицы 4

Пол (м:ж), n (%)	41(40):61(60)
Группа риска ELTS на момент установления диагноза:	
низкий, n, %	62 (60,8)
промежуточный, n, %	17 (16,7)
высокий, n, %	2 (2)
нет данных о группах риска, n, %	21 (20,5)
Глубина МО на момент включения в исследование МО4.5:МО5, n (%)	34(33):68(67)
Длительность ХМЛ от момента диагноза до включения в исследование, лет, Me (мин–макс)	7,2 (3–26,7)
Длительность терапии ИТК до включения в исследование, лет, Me (мин–макс) – в общей группе пациентов – в группе пациентов без отмены терапии ИТК в анамнезе – в группе пациентов с отменой терапии ИТК в анамнезе	 6,7 (3–20,6) 5,4 (3–20,6) 9,8 (6,1–15,8)
Длительность терапии ИТК до включения в исследование, лет, Me (мин–макс) - Иматиниб - ИТК2 ИТК2 в 1–ой линии терапии* ИТК2 во второй и более линии терапии	 7,1 (3–19,5) 6,7 (3,5–20,6) 6,6 (6,1–7,1) 6,7 (3,5–20,5)
Длительность БМО до включения в исследование, лет, Me (мин–макс) – в общей группе пациентов – в группе пациентов без отмены терапии ИТК в анамнезе – в группе пациентов с отменой терапии ИТК в анамнезе	 5,6 (2 – 15,4) 4,3 (2–15,4) 7,9 (3,8–14,7)

Продолжение таблицы 4

Длительность глубокого МО4 до включения в исследование, лет, Me (мин–макс) – в общей группе пациентов – в группе пациентов без отмены терапии ИТК в анамнезе – в группе пациентов с отменой терапии ИТК в анамнезе	 4,2 (1 – 14,7) 2,5 (1–11,1) 7,3 (3,2–14,7)
Длительность глубокого МО4.5 до включения в исследование, лет, Me (мин–макс) – в общей группе пациентов – в группе пациентов без отмены терапии ИТК в анамнезе – в группе пациентов с отменой терапии ИТК в анамнезе	 3,2 (1–13,7) 2 (1–11,1) 6,4 (3,2–13,7)
Длительность глубокого МО4.5 до включения в исследование, Me (min–max), лет - Иматиниб - ИТК2 ИТК2 в 1–ой линии терапии** ИТК2 во второй и более линии терапии	 4,2 (1–14,4) 4 (1–9,2) 5,4 (5,1–5,7) 3,7 (1–9,2)
Число пациентов, включенных в исследование на фоне терапии ИТК в сниженных дозах, n (%)	26 (25%)
Длительность терапии ИТК в сниженных дозах до включения в исследование, лет, Me (мин–макс)	1,6 (0,6–3,6)
Число пациентов с отменой терапии ИТК в анамнезе, n (%)	29 (28%)
Время до потери БМО при предыдущей попытке отмены лечения ИТК, мес, Me (мин–макс)	3 (1–22)
Длительность терапии ИТК после возобновления лечения при потере БМО во время предыдущей отмены терапии до включения в исследование, лет, Me (мин–макс)	3,3 (2–8,4)

Продолжение таблицы 4

ДХА в Ph–негативных клетках, n (%)	1 (1)
Примечание 1: * на фоне терапии ИТК2 в первой линии в исследование были включены два пациента, индивидуальные значения длительности терапии составили 6,1 лет и 7,1 лет соответственно. Учитывая крайне малое число наблюдений, этот показатель следует рассматривать как описательный и неформализованный, статистические выводы невозможны. Примечание 2: **на фоне терапии ИТК2 в первой линии в исследование были включены два пациента, индивидуальные значения длительности глубокого МО составили 5,1 лет и 5,7 лет соответственно. Учитывая крайне малое число наблюдений, этот показатель следует рассматривать как описательный и неформализованный, статистические выводы невозможны.	

На момент включения в исследование 69 из 102 пациентов (68%) получали терапию иматинибом. Распределение по дозам: 200 мг/сут – 4 пациента, 300 мг/сут – 3 пациента, 400 мг/сут – 61 пациент, 600 мг/сут – 1 пациент. ИТК2 получали 33 (32%) пациента: из них 22 пациента – нилотиниб (200 мг/сут – 3 пациента, 400 мг/сут – 10 пациентов, 600 мг/сут – 8 пациентов, 800 мг/сут – 1 пациент); 6 пациентов – дазатиниб (50 мг/сут – 2 пациента, 70 мг/сут – 1 пациент, 100 мг/сут – 3 пациента); 5 пациентов – бозутиниб (200 мг/сут – 2 пациента, 300 мг/сут – 2 пациента, 500 мг/сут – 1 пациент).

У 26 пациентов (25%) терапия ИТК на момент включения в исследование проводилась в уже сниженных дозах. Причинами снижения дозы ИТК вне протокола исследования в 19 случаях было личное решение пациента/совместное решение врача и пациента, в 7 случаях – наличие лекарственной токсичности.

При включении в исследование 71 пациент (69,6%) находился на первой линии терапии ИТК: 69 пациентов получали иматиниб, 2 пациента – ИТК2. На фоне терапии второй и более линии ИТК находился 31 пациент. Причиной перевода на вторую линию терапии ИТК2 в 21 случаях явилась лекарственная токсичность при терапии иматинибом, в 10 случаях – резистентность к терапии иматинибом.

Таким образом, исходно на 1–ый этап фазы наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах были включены 76 пациентов (74,5%), на 2–ой этап – 17 пациентов (16,6%), в фазу наблюдения без терапии ИТК – 9 пациентов (8,8%).

Характеристика терапии на момент включения в исследование представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика терапии 102 пациентов с ХМЛ на момент включения в исследование.

ИТК, доза	Все пациенты (n=102)	Первая отмена терапии (n=73)	Повторная отмена терапии (n=29)
Иматиниб, n (%)	69 (68)	53 (72,6)	16 (53,3)
600–400 мг, n	62	-	-
300 мг, n	3	-	-
200мг, n	4	-	-
ИТК2, n (%)	33 (32)	20 (27,3)	13 (44,8)
Нилотиниб, n	22	14	8
800–600 мг, n	9	-	-
400 мг, n	10	-	-
200 мг, n	3	-	-
Дазатиниб, n	6	4	2
100–70 мг, n	4	-	-
50 мг, n	2	-	-
Бозутиниб	5	2	3
500 мг, n	1	-	-

Продолжение таблицы 5

300 мг, n	2	-	-
200 мг, n	2	-	-
ИТК2 в 1 линии терапии[1], n (%)	2 (2)	-	-
ИТК2 во 2 и более линии терапии[2], n (%)	31 (30)	-	-
Причины перевода на ИТК2:			
Неудача терапии иматинибом, n	10	-	-
Непереносимость терапии иматинибом[3], n	21	-	-
Причины снижения дозы ИТК вне протокола исследования:			
Непереносимость терапии ИТК, n	7	-	-
Личное решение пациента/совместное решение врача и пациента, n	19	-	-

Примечание 1 – 71 пациенту проводилась терапия ИТК в 1–ой линии: 69 больным – иматинибом, 2 больным – ИТК2 (1 – нилотинибом, 1 – дазатинибом).

Примечание 2 – на 2–ой линии терапии ИТК находились 24 пациента, на 3–ей линии – 6 пациентов, на 4–ой линии – 1 пациент.

Примечание 3 – у 1 пациента на фоне терапии иматинибом отмечалось развитие лекарственной токсичности 2–3 степени (диспептические явления, отеки), что требовало выполнения частых и длительных перерывов в терапии ИТК, вследствие чего оптимальный ответ на терапию ИТК на контрольные сроки получен не был.

2.4. Методы исследования

2.4.1. Определение уровня химерного транскрипта *BCR::ABL1* в периферической крови

Молекулярные исследования проводились в молекулярно–генетической лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ (Россия, г. Москва),

которая прошла международную стандартизацию и имеет индекс пересчета 1,1 по международной шкале.

Для количественного определения химерного гена *BCR::ABL1* в клиническом материале (периферической крови) проводили исследования методом ПЦР с гибридизационно–флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» согласно стандартизированной методике [5, 22]. Принцип метода основан на последовательности реакций: а) экстракция рибонуклеиновой кислоты из клеток периферической крови; б) проведение реакции обратной транскрипции; в) амплификация участка матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) химерного гена *BCR::ABL1*, соответствующего участку сшивки генов *BCR* и *ABL* (b2a2 и b3a2) и фрагмента мРНК области сплайсинга гена *ABL* в качестве внутреннего контроля. Детекция продуктов амплификации осуществлялась в режиме «реального времени» с использованием флуоресцентного сигнала.

2.4.2. Определение концентраций иматиниба и нилотиниба в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Определение концентрации ИТК в плазме проводилось для иматиниба и нилотиниба. Исследование выполнялось в биоаналитической лаборатории «Экзактэ Лабс» (Россия, г. Москва). Изучались остаточная концентрация (C_{trough} – через 24±2 часа после последнего приема препарата) и максимальная концентрация (C_{max} – через 3 часа после последнего приема препарата) в плазме. На фоне терапии ИТК в стандартных дозах ИТК выполнялось определение только C_{trough}, на фоне терапии сниженными дозами – как C_{trough}, так и C_{max} (рисунок 5).

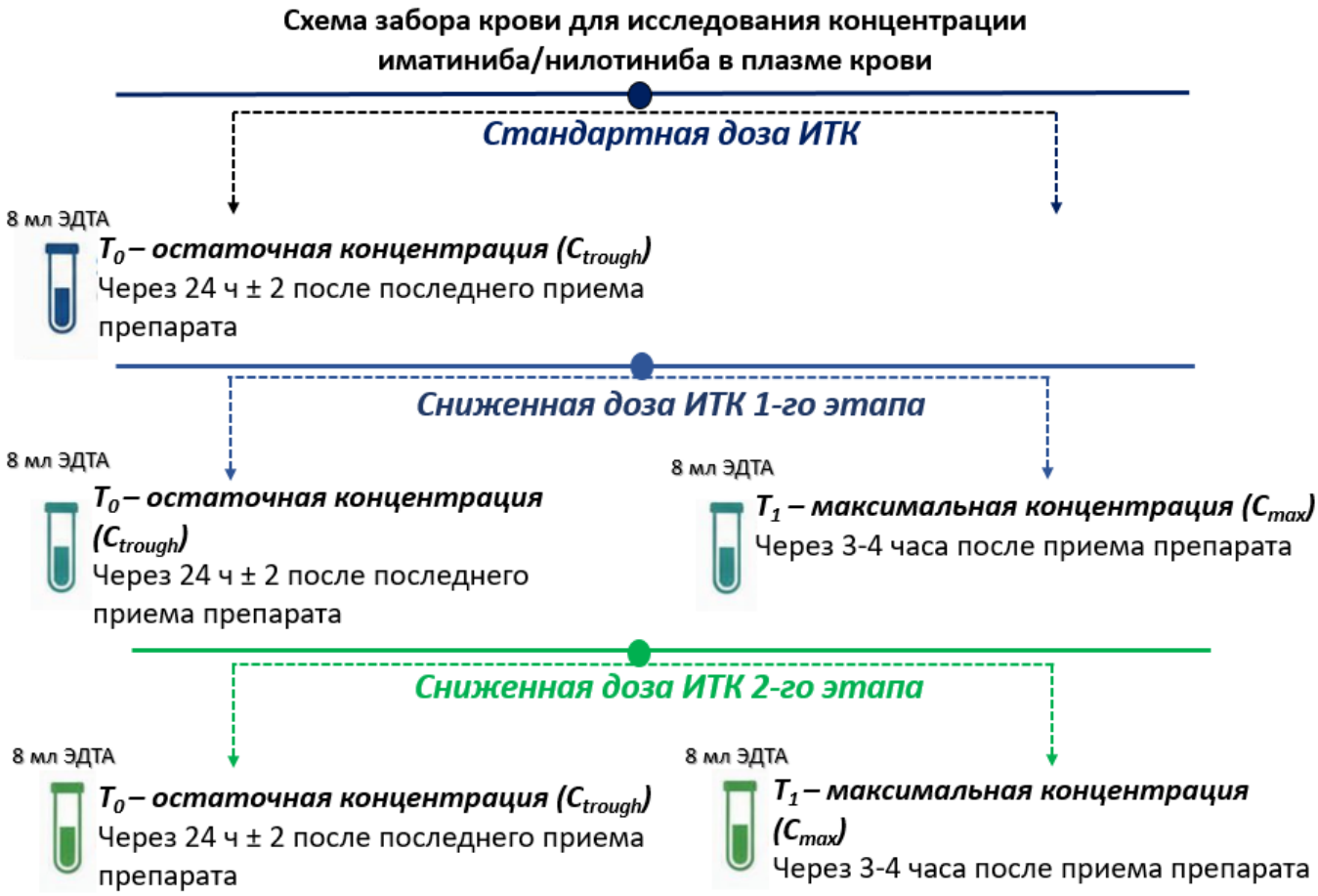


Рисунок 5 – Схема забора периферической крови для выполнения фармакокинетического анализа у пациентов на фоне терапии ИТК в стандартных и сниженных дозах ИТК.

Забор периферической крови у всех пациентов выполнялся как минимум через 2 часа после приема нежирной пищи. Забор крови для исследования концентрации не выполнялся у пациентов, которым по какой–либо причине проводилась сопроводительная терапия препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 или препаратами–индукторами изофермента CYP3A4 цитохрома P450.

Для исследования у пациентов выполнялся забор 8 мл венозной крови в пробирку с ЭДТА. Для отделения плазмы от форменных элементов крови выполнялось центрифугирование пробирок с периферической кровью в течение 15 минут со V=2500 об/мин. Плазму удаляли пипеткой и помещали в микроцентрифужную пробирку. До проведения анализа микроцентрифужную

пробирку с плазмой хранили при температуре –20Cº.

Определение C_{trough} и C_{max} ИТК в плазме выполнялось методом ВЭЖХ–МС/МС.

С учетом того, что равновесная концентрация ИТК в плазме (и C_{max}) достигается в среднем через один месяц терапии при неизменной суточной дозе препарата [29, 90, 113], определение C_{trough} и C_{max} в рамках исследования выполнялось однократно в каждой точке забора крови согласно схеме, приведенной на рисунке 5. Целью данного фармакокинетического исследования было определение средних значений равновесных C_{trough} и C_{max} во всей когорте пациентов и анализ их взаимосвязи с потерей ранее достигнуто глубокого МО4 и с разрешением лекарственной токсичности. Задача изучения динамики изменений концентрации ИТК в плазме после снижения дозы препаратов у отдельных пациентов в данное исследование не входила.

Для анализа концентрации иматиниба использовался ВЭЖХ Waters Acquity I–class с масс–спектрометром Sciex 4500 TripleQuad. В качестве внутреннего стандарта использовался изотопномеченный иматиниб–d_3, близкий аналиту по хроматографическим и экстракционным показателям.

Подготовка стандартов калибровочной кривой и образцов контроля качества: калибровочные образцы готовили путем добавления к 100 мкл интактной плазмы (плазмы без содержания исследуемых аналитов) 10 мкл соответствующего рабочего раствора каждого аналита. Калибровочные образцы были приготовлены в концентрациях 10, 20, 50, 200, 500, 1000, 1600, 2000 нг/мл для иматиниба.

Образцы контроля качества использовали в концентрациях 30 нг/мл (низкий контроль качества, НКК), 800 нг/мл (средний контроль качества, СКК) и 1500 нг/мл (высокий контроль качества, ВКК).

Пробоподготовка: 100 мкл интактной плазмы переносили в микропробирки на 1,2 мл, добавляли 10 мкл раствора ВС (1000 нг/мл), перемешивали на шейкере при 1200 об/мин в течение 2 мин. Проводили осаждение белков добавлением 300 мкл охлажденного (+ 4°С) ацетонитрила. Перемешивали на шейкере при 1200 об/мин в течение 4 мин. Центрифугировали в течение 15 мин при 4000 об/мин (+4°С). Надосадочную жидкость в количестве 50 мкл переносили в 96–луночные

микропланшеты, где смешивали со 150 мкл подвижной фазы. Планшеты помещали в автосамплер для проведения ВЭЖХ–МС/МС анализа.

Параметры ВЭЖХ–МС/МС системы: хроматографическое разделение осуществляли на хроматографической колонке Zorbax Hilic Plus, 2,1×50 мм, 1,8 мкм (Agilent) в изократическом режиме элюирования со скоростью потока 0,5 мл/мин, с 83% подвижной фазы Б. В качестве подвижных фаз использовали 100 mM аммония формиата в H_2O (подвижная фаза А) и ACN+0,1%FA (подвижная фаза Б). В этих условиях время удерживания для иматиниба и ВС составило 1,5 мин. Объем вкола – 0,3 мкл, общая продолжительность метода – 3 мин. Детектирование исследуемых веществ проводили при ионизации в электроспрее в режиме регистрации положительных ионов. Multiple reaction monitoring (MRM) переходы для иматиниба 494,3>394,2 (497,3>394,0 для ВС).

Для анализа концентрации нилотиниба применялся ВЭЖХ Shimadzu с масс–спектрометром LCMS–8040. В качестве внутреннего стандарта использовался эсциталопрам, близкий аналиту по хроматографическим и экстракционным показателям.

Извлечение исследуемого соединения из плазмы проводили путем осаждения белков охлажденным ацетонитрилом. Супернатант отделяли посредством центрифугирования.

Подготовка стандартов калибровочной кривой и образцов контроля качества: калибровочные образцы готовили путем добавления к 100 мкл интактной плазмы (плазмы без содержания исследуемых аналитов) 10 мкл соответствующего рабочего раствора каждого аналита. Калибровочные образцы были приготовлены в концентрациях 1, 2, 5, 10, 50, 100, 200, 400 и 500 нг/мл для нилотиниба. Образцы контроля качества (КК) использовали в концентрациях 3 нг/мл (низкий контроль качества, НКК), 150 нг/мл (средний контроль качества, СКК) и 375 нг/мл (высокий контроль качества, ВКК).

Пробоподготовка: 100 мкл интактной плазмы переносили в микропробирки на 1,2 мл, добавляли 10 мкл раствора ВС (1000 нг/мл), перемешивали на шейкере при 1200 об/мин в течение 2 мин. Проводили осаждение белков добавлением 300 мкл

охлажденного (–20°С) ацетонитрила. Перемешивали на вортексе 3 сек и на шейкере при 1200 об/мин в течение 4 мин. Центрифугировали в течение 15 мин при 4000 об/мин (+4°С). Надосадочную жидкость в количестве 100 мкл переносили в 96–луночные микропланшеты, где смешивали со 100 мкл воды. Планшеты помещали в автосамплер для проведения ВЭЖХ–МС/МС анализа.

Параметры ВЭЖХ–МС/МС системы: хроматографическое разделение осуществляли на хроматографической колонке Waters Acquity UPLC C18, 1,7 µm, 2,1×50 mm в градиентном режиме элюирования со скоростью потока 0,4 мл/мин, начиная с 40% подвижной фазы Б. В качестве подвижных фаз использовали H_2O+0,01%FA (подвижная фаза А) и ACN+0,01%FA (подвижная фаза Б). В этих условиях время удерживания для нилотиниба составило 1,1 мин, для ВС эсциталопрама 0,80 мин. Объем вкола – 5 мкл, общая продолжительность метода – 5,5 мин.

Детектирование исследуемых веществ проводили при ионизации в электроспрее в режиме регистрации положительных ионов. MRM переходы для нилотиниба 530,00>289,10 (325,10>262,00 для эсциталопрама).

2.4.3. Определение степени лекарственной токсичности на фоне терапии ИТК

Оценка степени лекарственной токсичности проводилась в соответствии с критериями Международной шкалы токсичности CTCAE v.5.0, как на момент включения в исследование, так и при дальнейшем наблюдении на фоне терапии ИТК в сниженных дозах и без лечения [31].

2.5. Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программного пакета XLSTAT 2014.

Количественные показатели представляли в виде Me с указанием минимального и максимального значений либо, при необходимости, среднего

значения и стандартного отклонения. Качественные признаки описывали абсолютными и относительными частотами – числом наблюдений и процентом.

При анализе результатов и исходов наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах и после отмене терапии оценивали сохранение БМО, глубокого МО4 глубокого МО4.5, выживаемость без молекулярного рецидива (потери БМО) после отмены терапии, кумулятивную частоту восстановления БМО, МО4 и МО4.5 после возобновления терапии ИТК.

Выживаемость без потери БМО после отмены терапии рассчитыва от даты прекращения приема ИТК с использованием метода Каплана–Майера. Потеря БМО констатировалась при однократном превышении уровня транскрипта *BCR::ABL1* ≥0,1%. У пациентов без молекулярного рецидива на момент проведения анализа датой цензурирования считалась дата последнего молекулярного исследования.

У пациентов, возобновивших терапию ИТК по другим причинам без развития молекулярного рецидива, датой цензурирования считалась дата возобновления лечения. Такой подход применяли при условии, что до этой даты критерии молекулярного рецидива не были достигнуты.

Сравнение кривых между группами выполняли с использованием лог–рангового критерия. Связь непрерывных клинических и лабораторных показателей с риском потери БМО оценивали методом регрессии Кокса с расчетом отношения рисков и 95% доверительного интервала. При необходимости результаты регрессии Кокса представляли, как однофакторные; многофакторный анализ выполняли только при достаточном числе событий и обоснованном выборе переменных.

Для сравнения количественных показателей между двумя независимыми группами использовали U–критерий Манна–Уитни. При сравнении более двух независимых групп применяли критерий Крускала–Уоллиса; при наличии статистически значимых различий дополнительно выполняли парные post hoc–сравнения с учетом множественных сравнений. Для анализа качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при малом ожидаемом числе наблюдений в ячейках таблицы.

Для расчета кумулятивной частоты восстановления БМО, МО4 и МО4.5 после возобновления терапии ИТК использовали функцию оценки кумулятивной частоты событий (cumulative incidence function), отсчет времени начинался с даты возобновления терапии. Датой цензурирования считалась дата последнего молекулярного анализа, а датой события – дата достижения уровня транскрипта *BCR::ABL1* <0,1% для БМО, <0,01% для МО4 и <0,0032% для МО4.5.

Статистический анализ фармакокинетических показателей

Для сравнения концентраций ИТК между двумя независимыми группами использовали U–критерий Манна–Уитни. При сравнении более двух групп применяли критерий Крускала–Уоллиса с последующим парным сравнением при наличии общей статистической значимости. Анализ проводили отдельно для остаточной концентрации препарата (C_{trough}) и максимальной концентрации (C_{max}), а также с учетом дозы и вида ИТК.

Связь концентраций C_{trough} и C_{max} с потерей глубокого МО4 или БМО, а также с наличием лекарственной токсичности оценивали с использованием логистической регрессии.

Диагностическую способность C_{trough} и C_{max} различать пациентов с сохранением и потерей глубокого МО4, а также пациентов с наличием и отсутствием лекарственной токсичности оценивали с помощью ROC–анализа. Рассчитывали площадь под ROC–кривой (AUC), ее 95% доверительный интервал, чувствительность и специфичность. Оптимальное пороговое значение определяли по максимальному индексу Юдена. Полученные пороги рассматривали как предварительные внутренние оценки, требующие подтверждения на независимых выборках; они не использовались как самостоятельное основание для изменения дозы ИТК.

Все статистические тесты были двусторонними. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. С учетом множественных сравнений и малой численности отдельных подгрупп статистически значимые результаты интерпретировали с учетом величины эффекта, доверительных интервалов и клинической значимости.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Сохранение молекулярного ответа при терапии ИТК в сниженных дозах

3.1.1. Сохранение молекулярного ответа при терапии ИТК в сниженных дозах первого этапа

В настоящем исследовании потеря БМО определялась как однократное повышение уровня *BCR::ABL1* >0,1% IS, потеря глубокого МО4 – как однократное повышение уровня *BCR::ABL1* > 0,01% IS, потеря МО4.5 - однократное повышение уровня *BCR::ABL1* > 0,0032% IS.

На первый этап фазы наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных суточных дозах ИТК (иматиниб 300 мг/сут, нилотиниб 400 мг/сут, дазатиниб 50 мг/сут, бозутиниб 300 мг/сут) были включены 76 пациентов (74,5%). Иматиниб получали 62 пациента, ИТК2 – 14 пациентов.

Все пациенты завершили как минимум 6–месячный период наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах первого этапа. Ме длительности наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах первого этапа на момент анализа составила 6 месяцев (6–29 месяцев).

У одного пациента (1,6%), получавшего терапию иматинибом 300 мг/сут, отмечалась потеря БМО, в связи с чем дозу иматиниба повысили до 400 мг/сут. После повышения дозы препарата БМО был восстановлен через 3 месяца, а глубокий МО4.5 – через 6 месяцев. Среди пациентов, получавших ИТК2, случаев потери БМО не зарегистрировано.

Среди пациентов, сохранивших БМО, потеря глубокого МО4 была выявлена у 4 пациентов (6,4%), получавших иматиниб в дозе 300 мг/сут. Все случаи потери глубокого МО4 отмечены у пациентов, получавших иматиниб; среди пациентов,

получавших ИТК2, потери глубокого МО4 не зарегистрировано. Ме времени до потери глубокого МО4 составила 6 месяцев (3–6 месяцев).

Среди пациентов, сохранивших глубокий МО4, утраты глубокого МО4.5 зарегистрировано не было.

На фоне терапии ИТК2 в сниженных дозах первого этапа потери БМО, глубокого МО4 и МО4.5 отмечено не было.

Таким образом, доля пациентов, сохранивших БМО, глубокий МО4 и МО4.5 в общей группе пациентов за период наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженной дозе первого этапа составила 98,7%, 93,4% и 93,4% соответственно (рисунок 6).

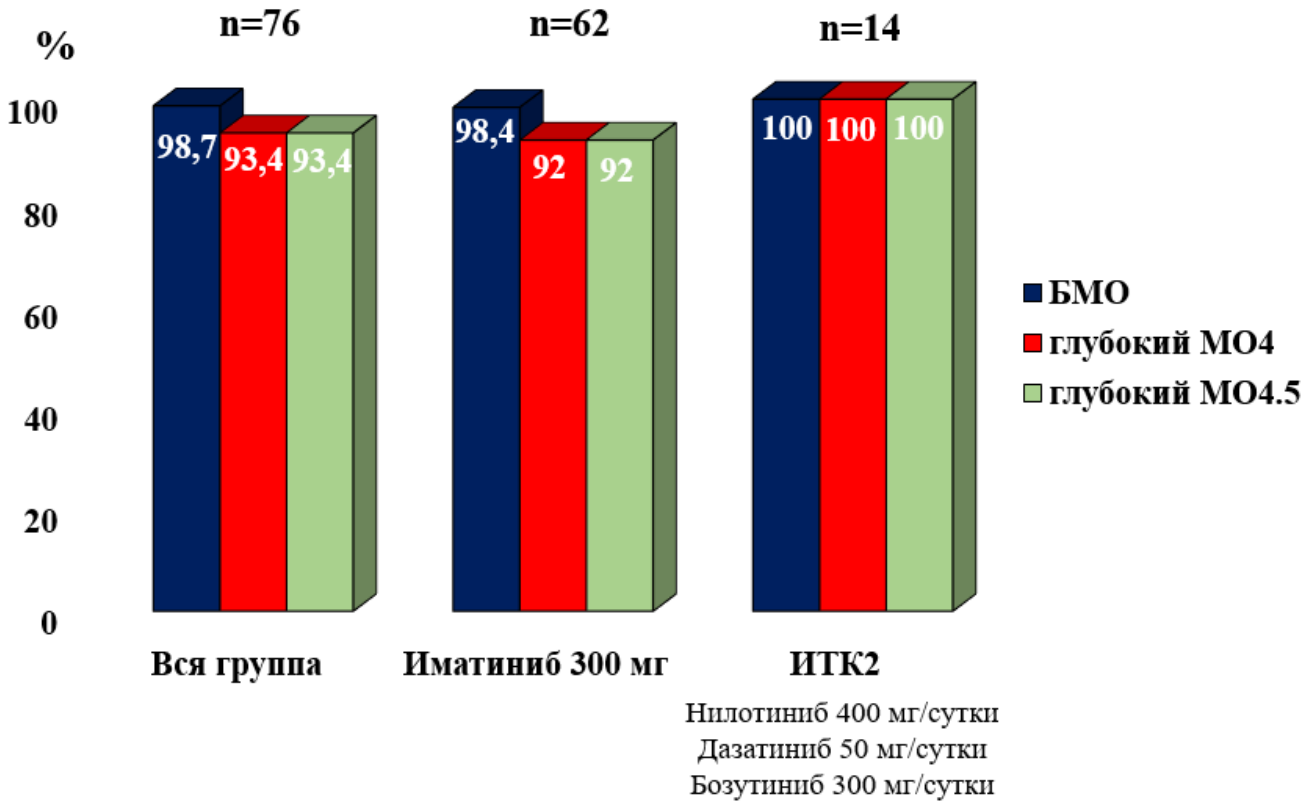


Рисунок 6 – Сохранение БМО, глубокого МО4 и МО4.5 в период терапии ИТК в сниженных дозах первого этапа.

У одного из 4 пациентов через 15 месяцев после потери глубокого МО4, в связи с отсутствием его восстановления на фоне терапии иматинибом в дозе 300 мг/сут, дозу препарата повысили до 400 мг/сут. После увеличения дозы иматиниба глубокий МО4.5 был восстановлен.

У 3 из 4 пациентов с потерей глубокого МО4 произошло спонтанное восстановление глубокого МО4.5 без повышения дозы препарата – во всех случаях через 3 месяца. В дальнейшем двум пациентам дозу иматиниба снизили до 200 мг/сут (таблица 6).

Таблица 6 – Тактика терапии и динамика МО у пациентов с потерей БМО или глубокого МО4 на фоне терапии ИТК в сниженных дозах первого этапа.

Глубина потери МО	**Число пациентов с потерей ответа, n**	**Повышение дозы да/нет**	**Динамика МО при дальнейшем наблюдении**
БМО	1	да (n=1)	Восстановление БМО и глубокого МО4.5 (n=1)
Глубокий МО4 в пределах БМО	4	да (n=1)	Восстановление глубокого МО4.5 (n=1)
		нет (n=3)	Восстановление глубокого МО4.5 (n=3)

Таким образом, дальнейшее снижение дозы ИТК до второго этапа было выполнено 73 из 76 пациентов (96%): иматиниб получали 59 пациентов, ИТК2 – 14 пациентов.

3.1.2. Сохранение молекулярного ответа при терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа

Наблюдение на фоне терапии ИТК в сниженных дозах первого этапа завершили 73 пациента, которым доза ИТК была снижена до уровня второго этапа. Еще 17 пациентов были исходно включены в исследование непосредственно на втором этапе наблюдения: 3 пациента получали иматиниб и 14 пациентов – ИТК2.

Таким образом, на второй этап фазы наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах были переведены или включены 90 пациентов. Из них 62 пациента (68,9%) получали терапию иматинибом 200 мг/сут, 28 пациентов (31,1%) – терапию ИТК2 (19 пациентов – нилотиниб 200 мг/сут, 6 пациентов – дазатиниб 25 мг/сут, 3 пациента – бозутиниб 200 мг/сут).

Me длительности наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах первого этапа составила 6 месяцев (6–43 месяца). При этом Me длительности терапии ИТК в сниженных дозах первого этапа в группе пациентов, которые исходно были включены в исследование на второй этап наблюдения составила 19 месяцев (6–43 месяца), а в группе пациентов, которые успешно завершили наблюдение на фоне терапии ИТК в сниженных дозах первого этапа – 6 месяцев (6–29 месяцев).

Период наблюдения как минимум 6 месяцев на фоне терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа завершили все пациенты. Me длительности наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа составила 6 месяцев (6–24 месяца).

У 4 из 62 пациентов (6,4%), получавших иматиниб в дозе 200 мг/сут, была выявлена потеря БМО, в связи с чем дозу иматиниба повысили до 300 мг/сут. Me времени от снижения дозы иматиниба до потери БМО составила 9 месяцев (6–12 месяцев). После повышения дозы иматиниба до 300 мг/сут БМО был восстановлен у всех пациентов в течение 3 месяцев. Глубокий МО4.5 к моменту проведения анализа также был восстановлен у всех пациентов. Me времени до восстановления глубокого МО4.5 после повышения дозы ИТК составила 4,5 месяца (3–39 месяцев). Среди пациентов, получавших ИТК2, случаев потери БМО не зарегистрировано.

Среди пациентов, сохранивших БМО, потеря глубокого МО4 была выявлена у 13 пациентов: у 10 пациентов (16,1%), получавших иматиниб в дозе 200 мг/сут, и у 3 пациентов (10,7%), получавших ИТК2 (рисунок 7). Ме времени от снижения дозы ИТК до потери глубокого МО4 составила 6 месяцев (3–9 месяцев).

Среди пациентов, сохранивших глубокий МО4, потеря глубокого МО4.5 была выявлена у 3 пациентов, которым проводилась терапия иматинибом (n=1) и ИТК2 (n=2). Согласно протоколу исследования и установленным критериям включения в фазу наблюдения без терапии ИТК, этим пациентам не была выполнена отмена терапии, было продолжено наблюдение на фоне терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа.

Таким образом, доля пациентов, сохранивших БМО, глубокий МО4 и МО4.5 в общей группе пациентов за период наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженной дозе второго этапа составила 95,5%, 81,1% и 77,7% соответственно (рисунок 7).

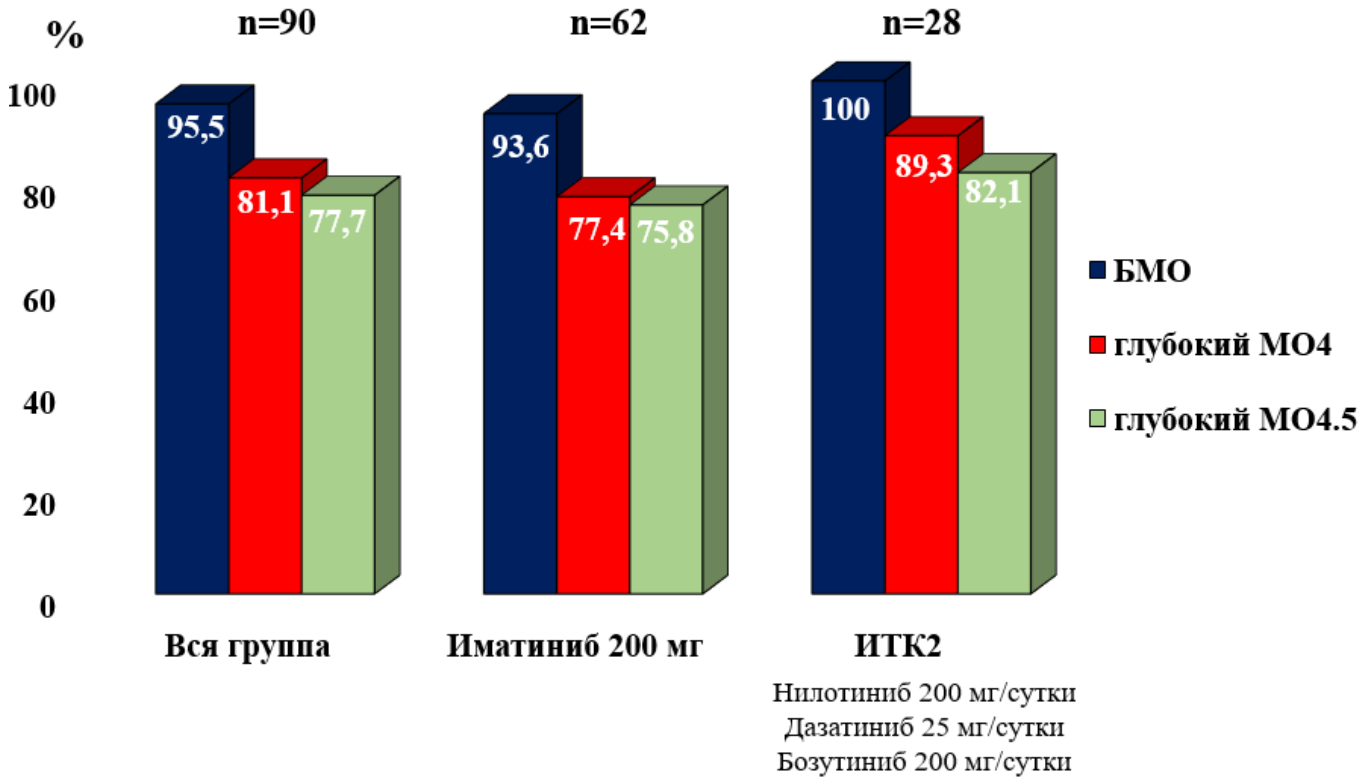


Рисунок 7 – Сохранение БМО, глубокого МО4 и МО4.5 в период терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа.

У 6 пациентов с потерей глубокого МО4 (у 5 пациентов – на фоне терапии иматинибом 200 мг/сут, у 1 пациента – на фоне терапии нилотинибом 200 мг/сут) в течение последующего наблюдения произошло спонтанное восстановление глубокого МО4.5 без повышения дозы препаратов. Ме времени от потери до восстановления глубокого МО4.5 составила 15 месяцев (9–21 месяц).

У 7 пациентов с потерей глубокого МО4 (у 5 пациентов – на фоне терапии иматинибом 200 мг/сут, у 1 пациента – на фоне терапии нилотинибом 200 мг/сут и у 1 пациента – дазатинибом 25 мг/сут), в связи с отсутствием восстановления глубокого МО4.5, дозу препарата повысили до уровня первого этапа (иматиниб 300 мг/сут, нилотиниб 400 мг/сут, дазатиниб 50 мг/сут). Ме времени от потери глубокого МО4 до повышения дозы ИТК составила 9 месяцев (6–21 месяц). К моменту проведения анализа глубокий МО4.5 был восстановлен у всех пациентов.

Одна пациентка была исключена из исследования через 6 месяцев наблюдения при терапии иматинибом в сниженных дозах второго этапа в связи с наступлением беременности. На момент констатации беременности сохранялся глубокий МО4.5.

Четыре пациента со стабильным глубоким МО4.5 отказались от отмены терапии и в настоящее время продолжают наблюдаться на фоне терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа.

Таблица 7 – Тактика терапии и динамика МО у пациентов с потерей БМО или глубокого МО4 на фоне терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа.

Глубина потери МО	**Число пациентов с потерей ответа, n**	**Повышение дозы да/нет**	**Динамика МО при дальнейшем наблюдении**
БМО	4	да (n=4)	Восстановление БМО и глубокого МО4.5 (n=3)

Продолжение таблицы 7

Глубокий МО4 в пределах БМО	13	да (n=7)	Восстановление глубокого МО4.5 (n=7)
		нет (n=6)	Восстановление глубокого МО4.5 (n=6)
Глубокий МО4.5 в пределах МО4	3	нет (n=3)	Восстановление глубокого МО4.5 (n=3)

3.1.3. Факторы, ассоциированные с сохранением глубокого МО4 в период терапии ИТК в сниженных дозах

У пациентов без отмены терапии ИТК в анамнезе был проведен сравнительный анализ длительности терапии ИТК и длительности глубокого МО4.5 перед включением в исследование в зависимости от последующей потери или сохранения глубокого МО4 в период терапии ИТК в сниженной дозе. Потеря глубокого МО4 на фоне терапии ИТК в сниженных дозах первого и второго этапа отмечалась у 14 пациентов, у 54 пациентов потери глубокого МО4 зафиксировано не было.

Ме длительности терапии ИТК до включения в исследование у пациентов без потери глубокого МО4 составила 5,5 лет (3–20,6 лет), у пациентов с потерей глубокого МО4 – 3,6 года (3–18,9 лет). У пациентов без потери глубокого МО4 отмечалась тенденция к большей длительности предшествующей терапии ИТК у пациентов без потери глубокого МО4, однако различия оказались статистически незначимыми (p=0,1, рисунок 8).

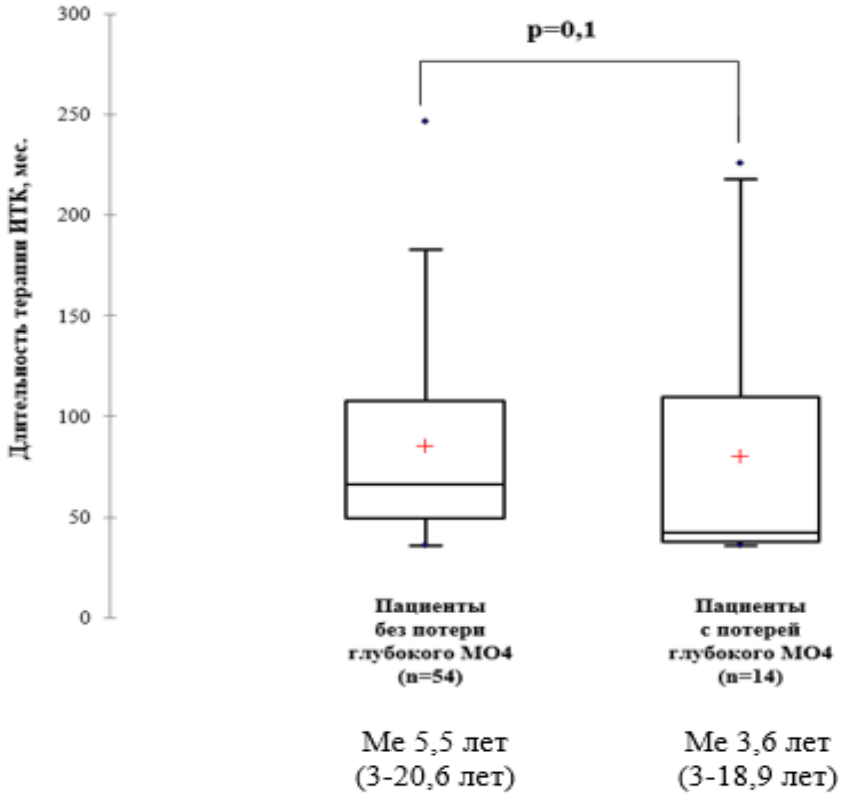


Рисунок 8 – Длительность терапии ИТК перед включением в исследование у пациентов без потери (n=54) и с потерей (n=14) глубокого МО4 на фоне терапии ИТК в сниженных дозах (пациенты без отмены терапии ИТК в анамнезе).

Ме длительности глубокого МО4.5 до снижения дозы ИТК у пациентов без потери глубокого МО4 составила 2,4 года (1–11,1 лет), а у пациентов с потерей глубокого МО4 – 1,6 года (1–9,5 лет). Различия между группами были статистически значимыми (p=0,04, рисунок 9).

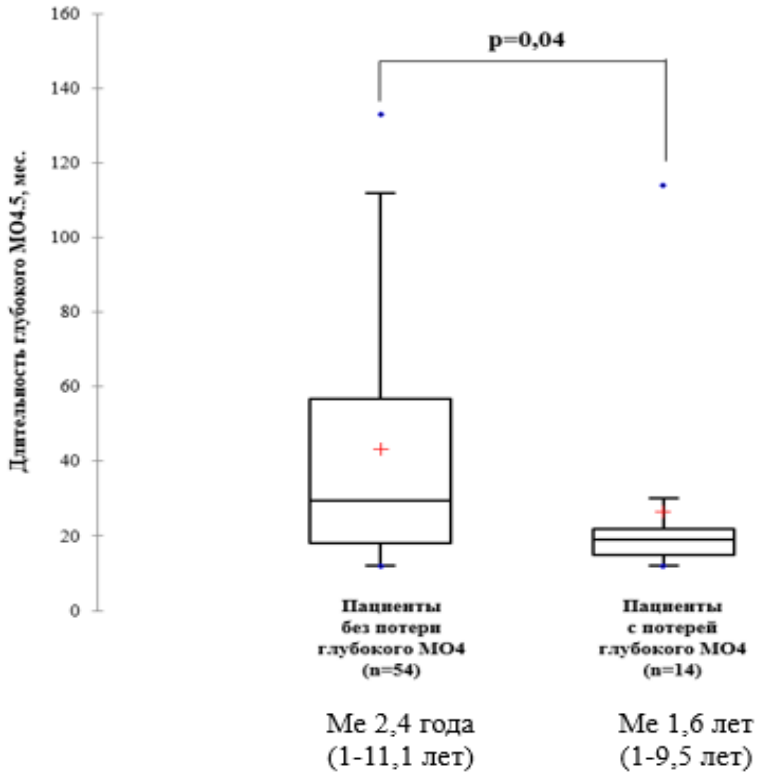


Рисунок 9 – Длительность глубокого МО4.5 перед включением в исследование у пациентов без потери (n=54) и с потерей (n=14) глубокого МО4 на фоне терапии ИТК в сниженных дозах (пациенты без отмены терапии ИТК в анамнезе).

По данным ROC-анализа длительность глубокого МО4.5 до начала снижения дозы ИТК обладала умеренной дискриминационной способностью в отношении последующей потери глубокого МО4 на фоне терапии ИТК в сниженной дозе. Площадь под ROC-кривой составила 0,6726 (95% ДИ 0,5299–0,8153; p=0,0177). Оптимальное пороговое значение длительности глубокого МО4.5, определенное по максимальному индексу Юдена, составило 22 месяца. При длительности глубокого МО4.5 ≤ 22 месяцев чувствительность метода составила 71,43%, специфичность – 64,81%, индекс Юдена – 0,3624 (рисунок 10).

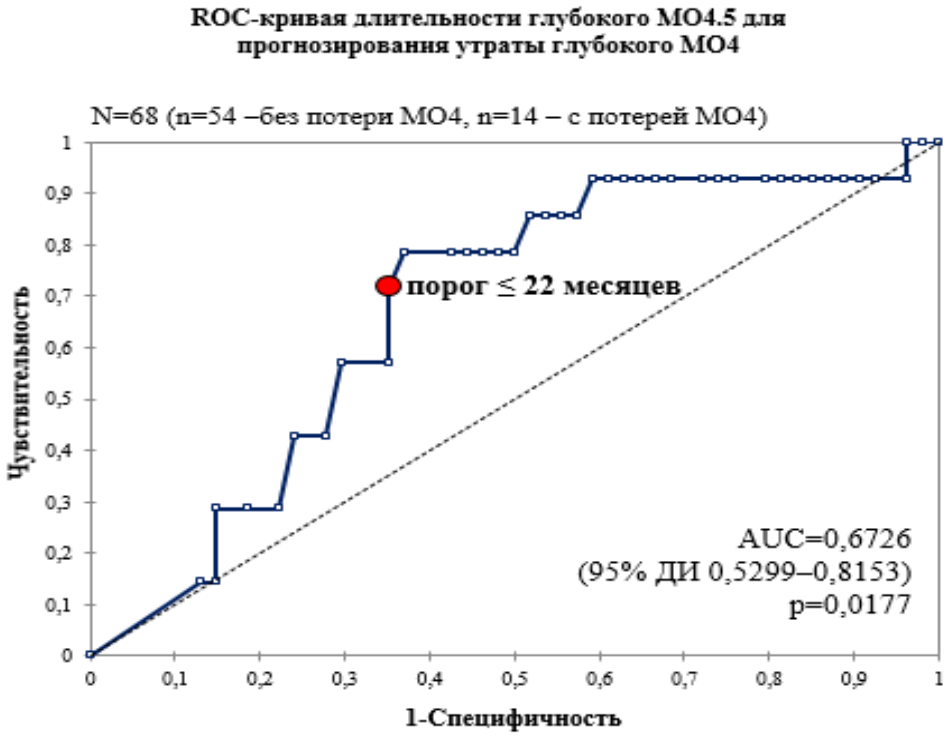


Рисунок 10 – ROC-кривая длительности глубокого МО4.5 до начала снижения дозы ИТК для прогнозирования потери глубокого МО4 на фоне терапии ИТК в сниженной дозе: AUC=0,67; 95% ДИ 0,53–0,81; p=0,0177. Порог ≤ 22 месяцев: чувствительность 71,43%, специфичность 64,81%.

Дополнительно был проведен анализ пациентов, получавших ИТК2 во второй или последующей линии терапии (n=26). У 7 пациентов перевод на ИТК2 был обусловлен резистентностью к иматинибу, у 19 – непереносимостью терапии иматинибом. Потеря глубокого МО4 в период терапии ИТК2 в сниженных дозах была зарегистрирована у 1 из 7 пациентов с резистентностью к иматинибу и у 1 из 19 пациентов с непереносимостью иматиниба (p=0,4, рисунок 11).

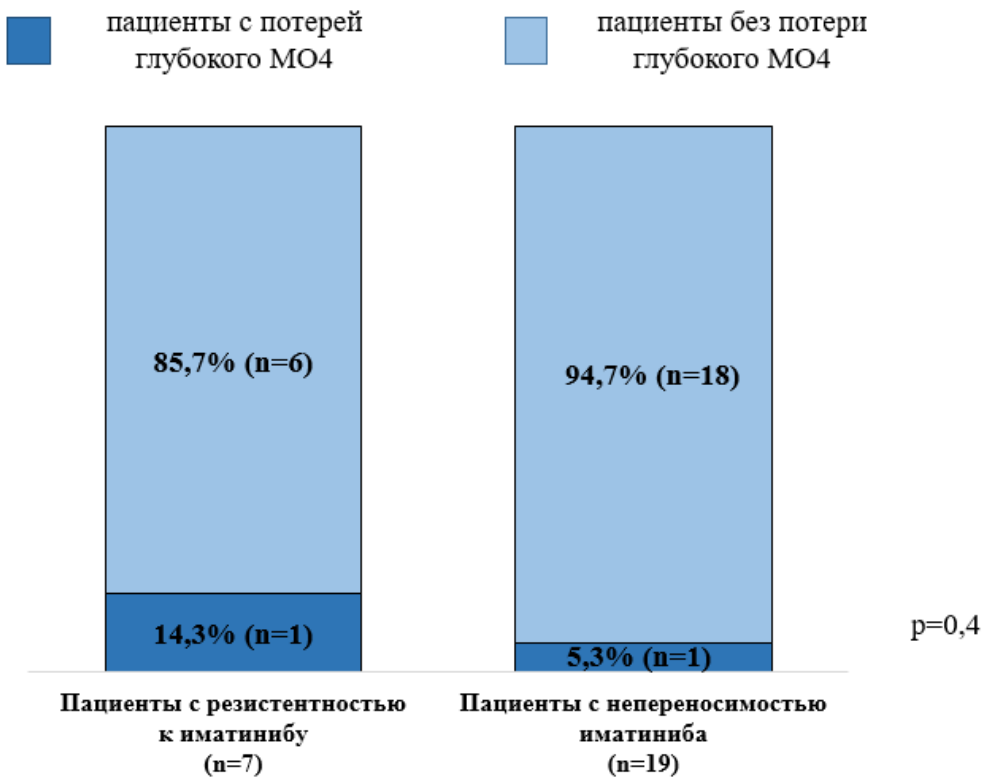


Рисунок 11 – Соотношение пациентов с потерей и без потери глубокого МО4 на фоне терапии ИТК2 в сниженных дозах в зависимости от наличия резистентности к терапии иматинибом в анамнезе.

Далее оценивали влияние отмены терапии ИТК в анамнезе на вероятность потери глубокого МО4 у пациентов в период терапии ИТК в сниженных дозах. Среди пациентов без отмены терапии ИТК в анамнезе (n=68) потеря глубокого МО4 была отмечена у 14 пациентов (20,6%), тогда как среди пациентов с отменой терапии ИТК в анамнезе (n=25) – у 8 пациентов (32%) (p=0,27, рисунок 12).

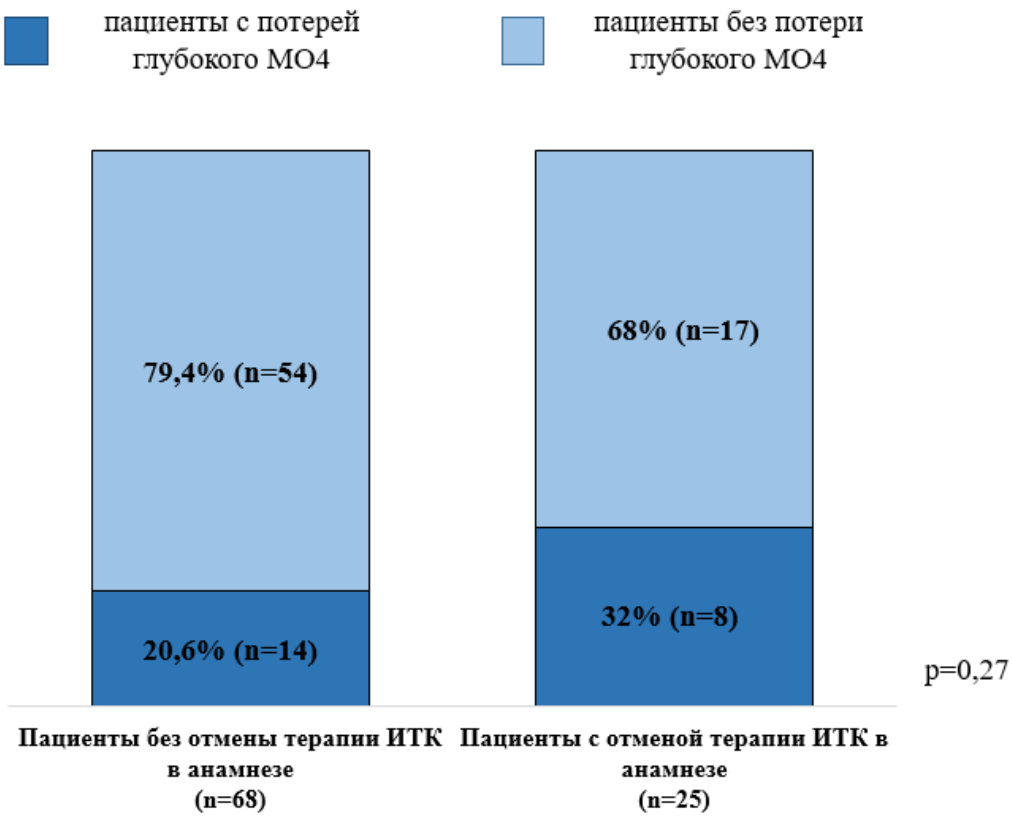


Рисунок 12 – Соотношение пациентов с потерей и без потери глубокого МО4 на фоне терапии ИТК в сниженных дозах в зависимости от наличия отмены терапии ИТК в анамнезе.

3.1.4 Динамика молекулярного ответа у пациентов на фоне терапии ИТК в сниженных дозах

Таким образом, всего 69 пациентов успешно завершили наблюдение на фоне терапии ИТК в сниженных дозах со стабильно неопределяемым уровнем химерного транскрипта *BCR:ABL1* на протяжении всего периода наблюдения. Из них четыре пациента в дальнейшем отказались от отмены лечения и продолжили наблюдение на фоне терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа и одна пациентка была исключена из исследования в связи с наступлением беременности через 6 месяцев терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа.

Важно отметить, что доля пациентов со стабильно неопределяемым уровнем транскрипта *BCR::ABL1* составила 74% от всей когорты пациентов, получавших

терапию ИТК в сниженных дозах в рамках исследования.

У 5 пациентов, которым проводилась терапия иматинибом, была выявлена потеря БМО: у одного пациента – на первом этапе, у 4 пациентов – на втором этапе наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах. Всем пациентам была повышена доза иматиниба до предыдущего уровня от того, на котором произошла потеря БМО.

Me времени до потери БМО от момента снижения дозы ИТК составила 9 месяцев (6–12 месяцев). После повышения дозы ИТК до предыдущего уровня у всех пациентов отмечалось восстановление БМО и глубокого МО4.5.

У 9 из 17 пациентов (53%), у которых была зафиксирована потеря глубокого МО4 на первом или на втором этапе наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах, отмечалось спонтанное восстановление глубокого МО4.5 без повышения дозы ИТК. Me времени от потери глубокого МО4 до восстановления глубокого МО4.5 составила 6 месяцев (3–21 месяц).

У 8 из 17 пациентов (47%) с потерей глубокого МО4 доза ИТК была повышена до предыдущего уровня в связи с отсутствием восстановления глубокого МО4.5 Me длительности наблюдения от потери глубокого МО4 до повышения дозы ИТК составила 9 месяцев (6–21 месяц). После повышения дозы ИТК у всех пациентов глубокий МО4.5 был восстановлен.

У 3 пациентов, которым проводилась терапия иматинибом (n=1) и ИТК2 (n=2) в дозах 2–го этапа перед запланированной отменой терапии ИТК отмечалась потеря глубокого МО4.5 в пределах глубокого МО4. Согласно протоколу исследования, этим пациентам не была выполнена отмена лечения, было продолжено наблюдение на фоне терапии ИТК в сниженных дозах 2–го этапа.

Таким образом, у пациентов, получавших терапию ИТК в сниженных дозах первого и второго этапов в рамках исследования, наблюдались различные варианты динамики уровня транскрипта *BCR::ABL1* (таблица 8, рисунок 13).

Таблица 8 – Варианты динамики молекулярного ответа в период терапии ИТК в сниженных дозах.

Вариант 1	Сохранение стабильно неопределяемого уровня *BCR::ABL1* на протяжении всего периода наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах	n=69 (74%)
Вариант 2	Потеря БМО на фоне терапии ИТК в сниженных дозах	n=5 (5,4%)
Вариант 3	Потеря глубокого МО4 на фоне терапии ИТК в сниженных дозах	n=17 (18,2%)
– вариант 3А	– потеря глубокого МО4 в пределах БМО на фоне терапии ИТК в сниженных дозах с его последующим спонтанным восстановлением без повышения дозы ИТК;	n=9 (9,6%)
– вариант 3Б	– потеря глубокого МО4 в пределах БМО на фоне терапии ИТК в сниженных дозах с его последующим восстановлением после повышения дозы ИТК;	n=8 (8,6%)
Вариант 4	Потеря глубокого МО4.5 в пределах глубокого МО4 на фоне терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой терапии.	n=3 (3,2%)

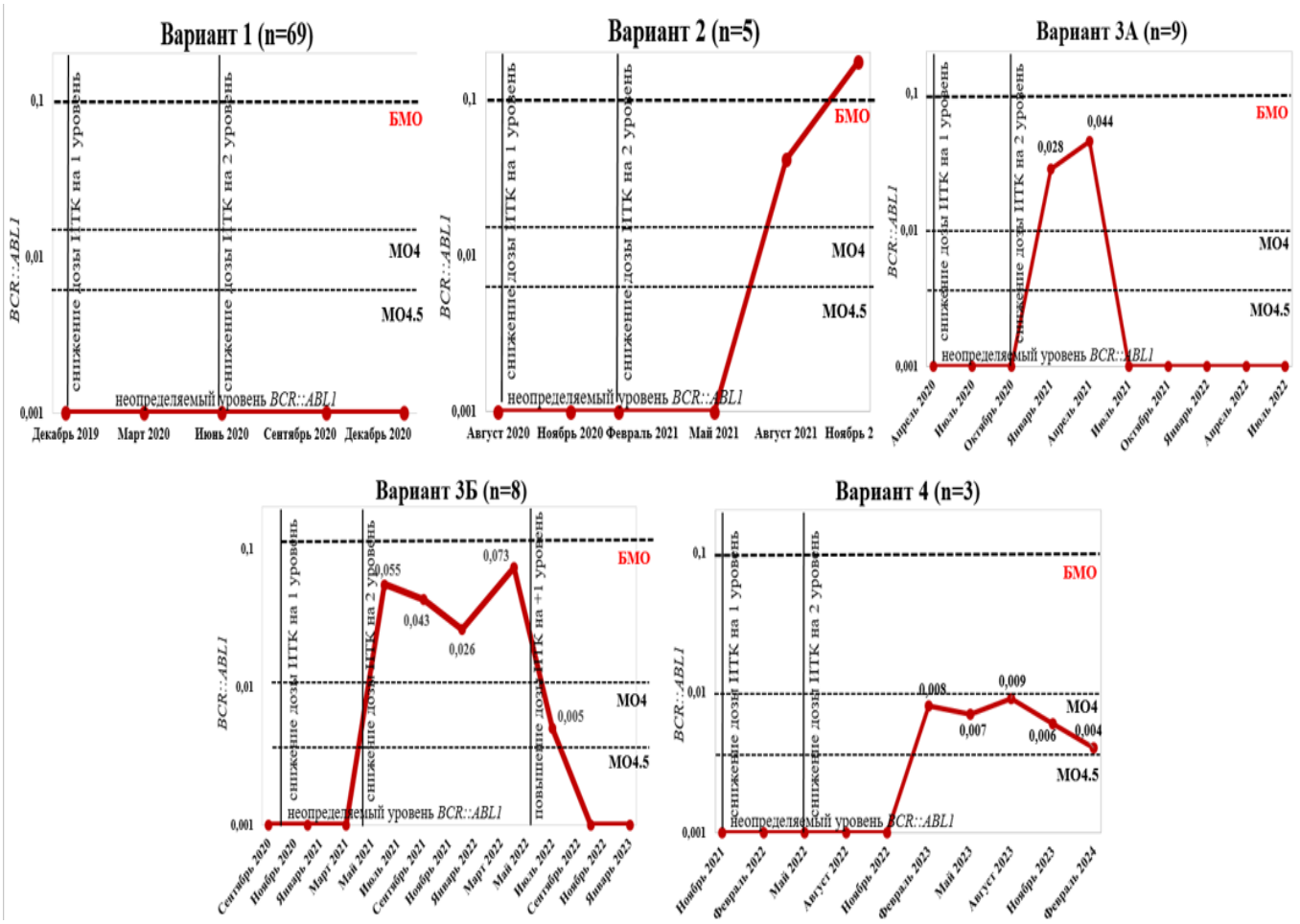


Рисунок 13 – Варианты динамики МО на фоне терапии ИТК в сниженных дозах первого и второго этапов исследования.

Одна пациентка с глубоким МО4.5 была исключена из исследования в период терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа в связи с наступлением беременности.

Четыре пациента со стабильным глубоким МО4.5 отказались от отмены терапии и в настоящее время продолжают наблюдаться на фоне терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа.

На рисунке 14 схематично изображен порядок включения и причины исключения пациентов на каждом из этапов исследования.

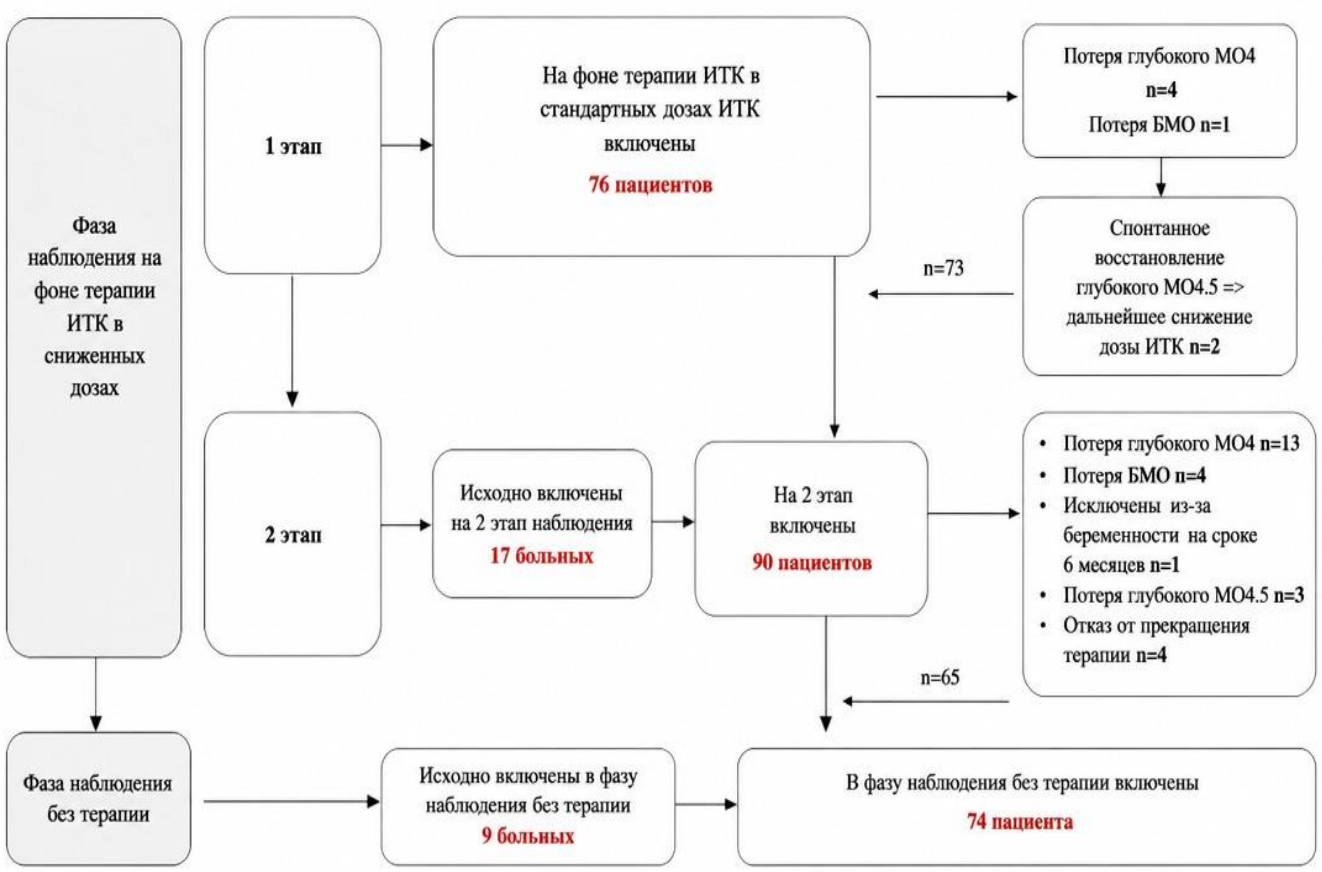


Рисунок 14 – Порядок включения и причины исключения пациентов на каждом из этапов исследования.

3.2. Выживаемость без потери БМО в фазе наблюдения без терапии ИТК

3.2.1. Характеристика пациентов, переведенных в фазу наблюдения без терапии ИТК

Второй этап фазы наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах завершили 65 пациентов. Еще девять пациентов были исходно включены непосредственно в исследование в фазу наблюдения без терапии ИТК.

Всего в фазу наблюдения без терапии были включены 74 пациента: 46 – после терапии иматинибом, 19 – после терапии нилотинибом, 4 – после терапии

дазатинибом и 5 – после терапии бозутинибом). У 20 из 74 пациентов в анамнезе имелась как минимум одна попытка отмены терапии ИТК.

В таблице 9 представлена характеристика пациентов, которым было выполнено прекращение терапии ИТК.

Таблица 9 – Характеристика пациентов, которым была прекращена терапия ИТК.

	Все пациенты (n=74)	***Пациенты с первой отменой терапии ИТК (n=54)***	***Пациенты с повторной отменой терапии ИТК (n=20)***	***p***
Пол (ж:м), n (%)	45(61):29(39)	32(59):22(41)	13(65):7(35)	0,65
Терапия перед отменой (иматиниб:ИТК2), n (%)	46(62): 28(38)	35(65):19(35)	11(55):9(45)	0,44
Длительность терапии ИТК перед отменой лечения, Me (мин–макс), лет.	7,8 (4–22,2)	6,8 (4–22,2)	10,2 (7,2–16,4)	**0,001**
Длительность БМО перед отменой лечения, лет, Me (мин–макс), лет	7,5 (3,1–16,4)	6,4 (3,1–16,4)	8,9 (6,1–15,7)	**0,0004**
Длительность глубокого МО4.5 перед отменой лечения, Me (мин–макс), лет.	5,6 (2–14,7)	4,4 (2–12,1 лет)	7,5 (4,6–14,7)	**< 0,0001**

У всех пациентов, включенных в фазу наблюдения без терапии ИТК, длительность глубокого МО4.5 перед прекращением лечения составляла не менее 24 месяцев.

Ме длительности терапии ИТК до отмены лечения в общей группе составила 7,8 лет (4–22,2 года). Ме длительности БМО и глубокого МО4.5 перед отменой терапии составила 7,5 лет (3,1–16,4 лет) и 5,6 лет (2–14,7 лет), соответственно.

3.2.2. Выживаемость без потери БМО в общей группе пациентов

Ме длительности наблюдения после отмены терапии ИТК на момент проведения анализа составила 38 месяцев (12–53 месяцев).

Потеря БМО после отмены ИТК была зарегистрирована у 38 из 74 пациентов (51%): у 25 – после прекращения терапии иматинибом и у 13 – после прекращения терапии ИТК2. Ме времени до потери БМО составила 3 месяца (2– 24 месяца).

У одной пациентки в период наблюдения без терапии ИТК была диагностирована беременность, завершившаяся самопроизвольным прерыванием на сроке 6 недель. На момент проведения анализа пациентка продолжала наблюдение без терапии ИТК.

Случаев гематологического рецидива или прогрессирования ХМЛ в продвинутые фазы заболевания не зарегистрировано. Всем 38 больным с потерей БМО была возобновлена терапия ИТК в сниженной дозе второго этапа.

У двух пациентов (2,7%) без развития молекулярного рецидива через 6 и 12 месяцев после отмены лечения была возобновлена терапия ИТК в сниженной дозе второго этапа: у одного пациента – нилотинибом в дозе 200 мг/сут, у второго – – бозутинибом в дозе 200 мг/сут). Возобновление терапии было связано с развитием синдрома отмены, который не удалось купировать приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Датой цензурирования при проведении анализа считали дату возобновления терапии ИТК.

У 36 из 74 пациентов (48,6%) на момент проведения анализа сохранялся БМО; эти пациенты продолжали наблюдаться без терапии ИТК. У 8 пациентов БМО

сохранялся в течение ≥12 месяцев, у 8 пациентов – в течение ≥ 24 месяцев, у 20 больных – в течение ≥ 36 месяцев.

Выживаемость без потери БМО после отмены терапии ИТК составила 54%, 47% и 47% через 12, 24 и 36 месяцев, соответственно (рисунок 15).

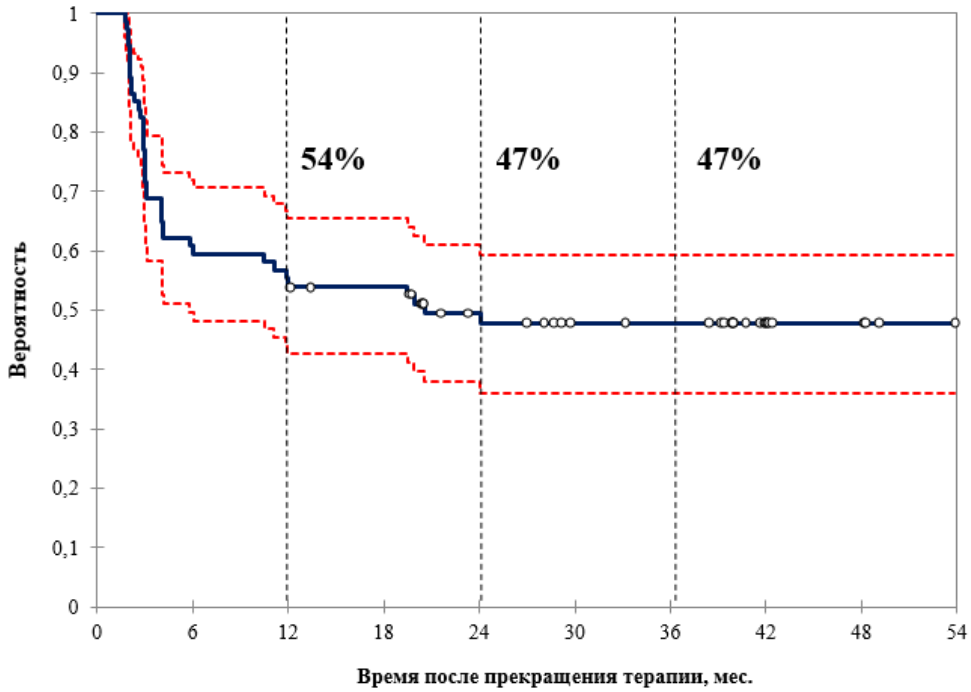


Рисунок 15 – Выживаемость без потери БМО у 74 пациентов с ХМЛ после отмены терапии ИТК.

3.2.3. Выживаемость без потери БМО после первой отмены терапии ИТК

В дальнейший анализ были включены 54 пациента, которым терапия ИТК отменялась впервые. Ме длительности терапии ИТК перед прекращением лечения составила 6,8 лет (4–22,2 года). Ме длительности БМО, глубокого МО4 и глубокого МО4.5 перед отменой терапии составила 6,4 лет (3,1–16,4 лет), 5,2 лет (2–12,1 лет) и 4,4 лет (2–12,1 лет), соответственно.

Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии в группе пациентов с первой отменой терапии ИТК составила 59, 53% и 53% через 12, 24 и 36 месяцев, соответственно (рисунок 16).

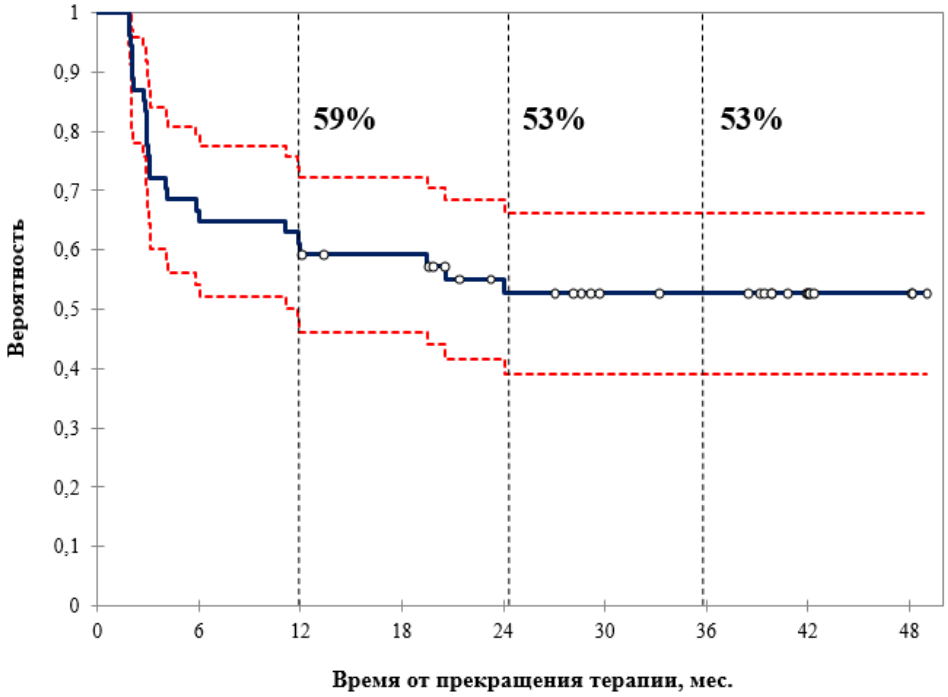


Рисунок 16 – Выживаемость без потери БМО у 54 пациентов с ХМЛ с первой отменой терапии ИТК после прекращения лечения.

3.2.4. Выживаемость без потери БМО после повторной отмены терапии ИТК

У 20 из 74 пациентов (27%), включенных в фазу наблюдения без терапии ИТК, в анамнезе имелась как минимум одна неудачная попытка отмены терапии ИТК: у 17 пациентов – в рамках исследований по отмене лечения, у 1 пациента – в связи с беременностью, у 2 пациентов – по совместному решению врача и пациента.

Ме длительности наблюдения без терапии при первой попытке отмены составила 3,5 месяца (1–22 месяца). Всем 20 пациентам после первой отмены терапии была возобновлена терапия ИТК в стандартных дозах в связи с потерей БМО.

Перед повторной попыткой отмены терапии 11 пациентов получали иматиниб, 9 пациентов – ИТК2. Среди пациентов, получавших ИТК2, 5 принимали нилотиниб, 1 – дазатиниб и 3 – бозутиниб. Один пациент получал ИТК2 в первой линии терапии, 8 пациентов – во второй и последующих линиях лечения. Перевод на ИТК2 был обусловлен резистентностью к терапии иматинибом у 2 пациентов и непереносимостью терапии иматинибом у 6 пациентов.

Ме длительности терапии ИТК перед повторной отменой лечения в общей группе (n=20) составила 10,2 лет (7,2–16,4 лет). Ме длительности терапии иматинибом (n=11) перед отменой составила 11,1 лет месяца (7,3–16,4 лет), терапии ИТК2 (n=9) – 9,5 лет (7,2–12,8 лет).

У 13 из 20 пациентов (65%) после повторной отмены терапии ИТК был зарегистрирован молекулярный рецидив.

Выживаемость без потери БМО к 24 месяцам наблюдения составила 53% в группе пациентов с первой отменой терапии (n=54) и 35% в группе пациентов с повторной попыткой отмены лечения (n=20) (p=0,12, рисунок 17). Таким образом, статистически значимых различий в выживаемости без потери БМО между группами пациентов с первой и повторной попыткой отмены терапии ИТК выявлено не было.

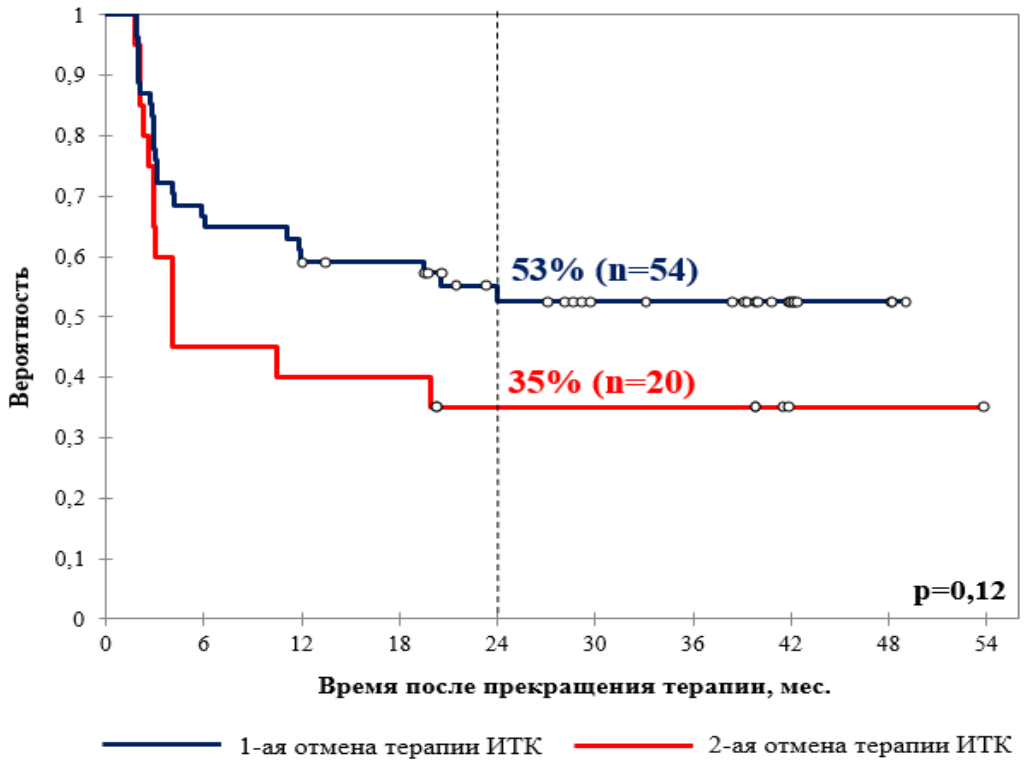


Рисунок 17 – Сравнительный анализ выживаемости без потери БМО у пациентов с первой (n=54) и повторной (n=20) попыткой отмены терапии ИТК.

3.3. Динамика молекулярного ответа после прекращения терапии ИТК

На момент потери БМО у 38 пациентов с молекулярным рецидивом уровень *BCR::ABL1* составлял от 0,1% до 2,79%, Me – 0,24% (рисунок 18).

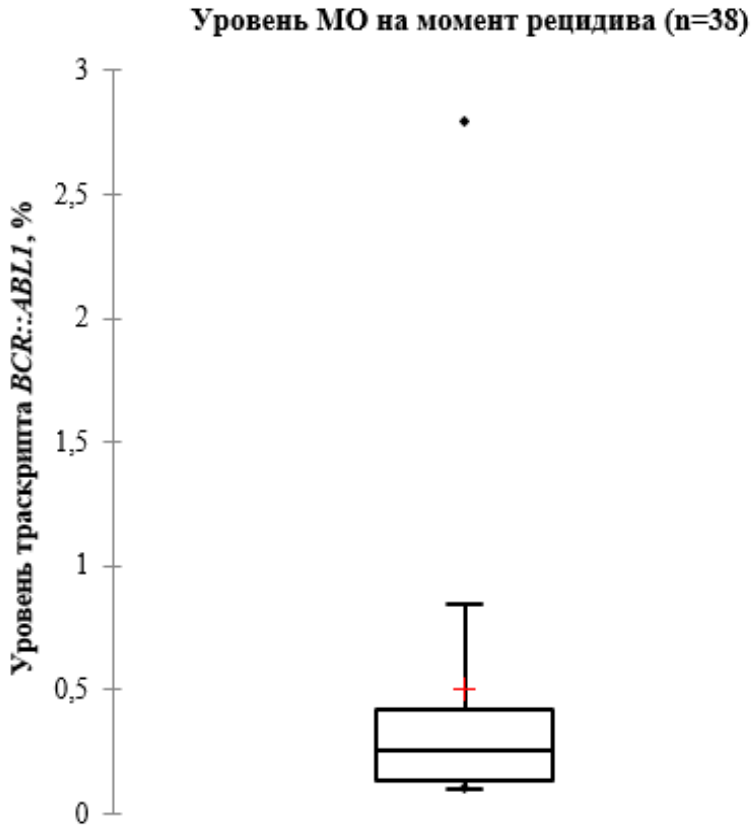


Рисунок 18 – Уровень транскрипта *BCR::ABL1* на момент молекулярного рецидива у пациентов с потерей БМО (n=38).

Большинство молекулярных рецидивов (n=30, 78,9%) регистрировали в течение первых 6 месяцев наблюдения без терапии ИТК; из них 23 случая произошли в первые 3 месяца после отмены лечения. В период с 7–го по 12–й месяц наблюдения были зарегистрированы 4 рецидива. После 12 месяцев наблюдения без терапии ИТК потеря БМО была зарегистрирована у 4 пациентов: на 18–м месяце – у 2, на 21–м месяце – у 1 и на 24–м месяцев – у 1 пациента (рисунок 19).

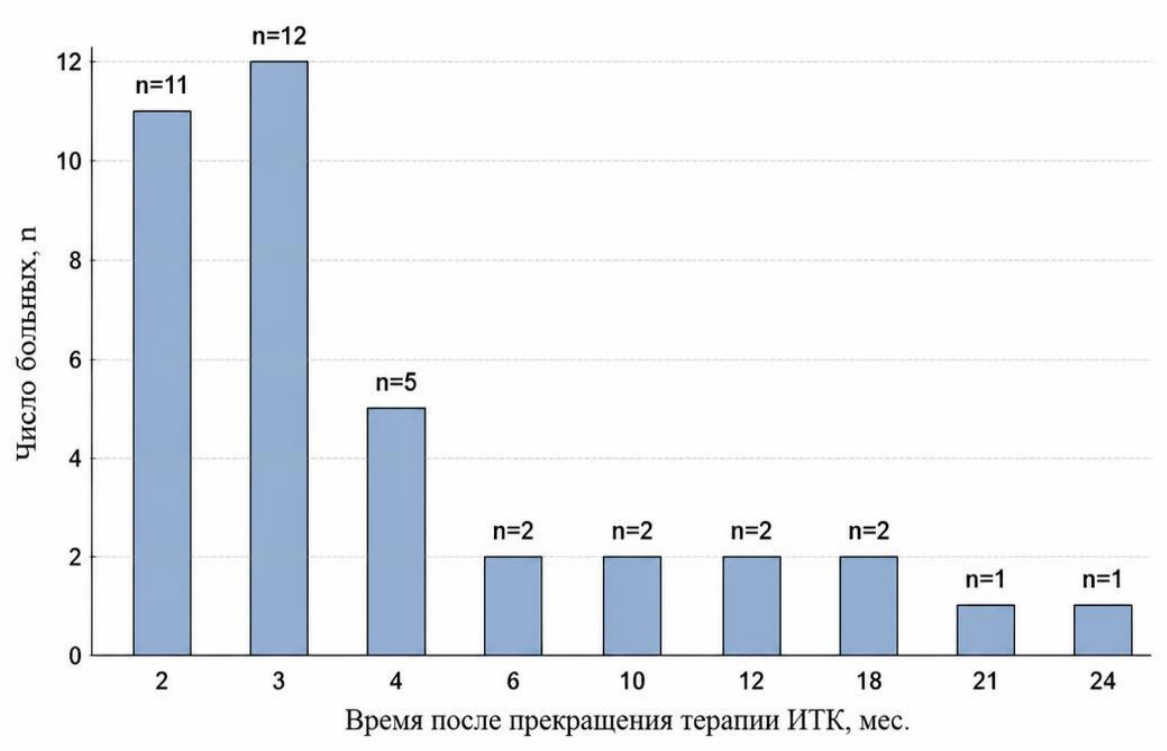


Рисунок 19 – Распределение пациентов в зависимости от срока наблюдения без терапии ИТК до момента потери БМО.

3.4. Факторы, ассоциированные с сохранением БМО после прекращения лечения у пациентов с первой отменой терапии ИТК

Для выявления факторов, ассоциированных с сохранением БМО после отмены терапии, был проведен однофакторный анализ. В него были включены следующие факторы: пол, возраст, группа риска ELTS на момент установления диагноза, препарат ИТК перед отменой терапии, наличие резистентности к иматинибу в анамнезе, общая длительность терапии ИТК, длительность глубокого МО4.5 перед отменой терапии ИТК и длительность терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения.

3.4.1. Демографические показатели: пол, возраст

Статистически значимых различий в выживаемости без потери БМО в зависимости от пола не выявлено. Выживаемость без потери БМО через 24 месяца составила 49% и 57% у женского и мужчин, соответственно (p=0,41, рисунок 20).

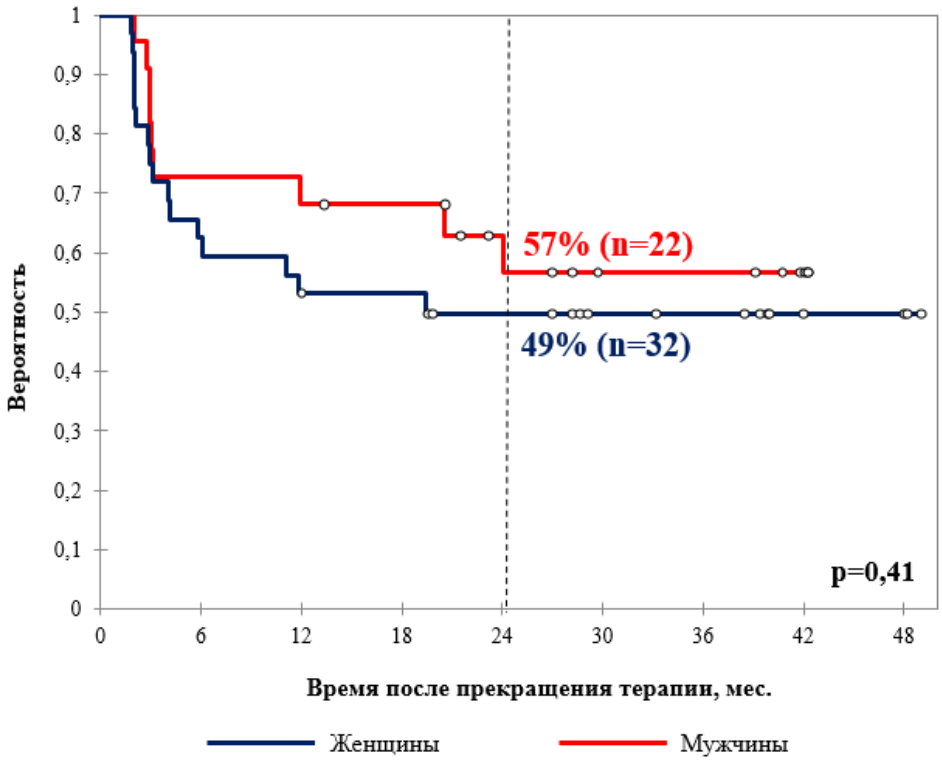


Рисунок 20 – Выживаемость без потери БМО в зависимости от пола: женщины (n=32), мужчины (n=22).

Для анализа влияния возраста на выживаемость без потери БМО пациенты были разделены по Me возраста на момент отмены терапии: ≤ 58 лет и >58 лет. Выживаемость без потери БМО через 24 месяца составила 57% и 48% в группах пациентов 58 лет и моложе, и старше 58 лет соответственно (p=0,53, рисунок 21).

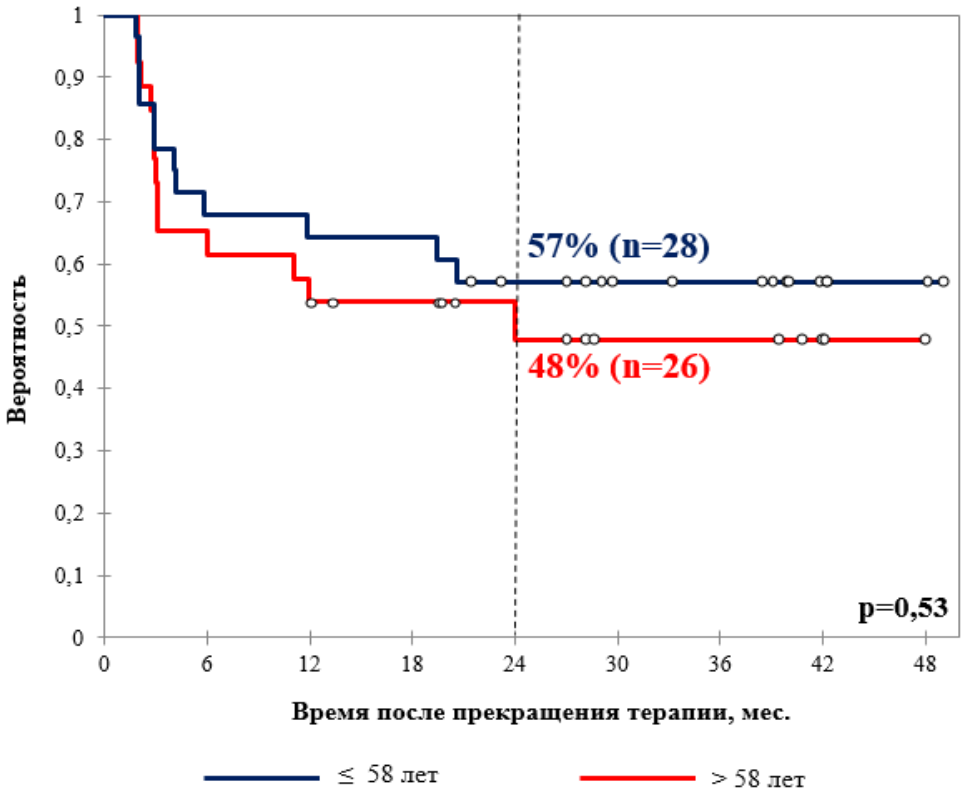


Рисунок 21 – Выживаемость без потери БМО в зависимости от возраста: ≤ 58 лет (n=28), >58 лет (n=26).

3.4.2. Прогностическая шкала ELTS

Проанализирована выживаемость без потери БМО у пациентов с низкой (n=27) и промежуточной/высокой (n=14) группой риска по прогностической шкале ELTS на момент установления диагноза. В связи с тем, что только у одного пациента определена высокая группа риска, пациенты с промежуточной и высокой группой риска были объединены. У 13 пациентов группа риска была неизвестна.

Статистически значимых различий в выживаемости без потери БМО в зависимости от группы риска ELTS не выявлено. Выживаемость без потери БМО через 24 месяца составила 47% и 57% для пациентов с низкой и промежуточной/высокой группа риска, соответственно (p=0,6, рисунок 22).

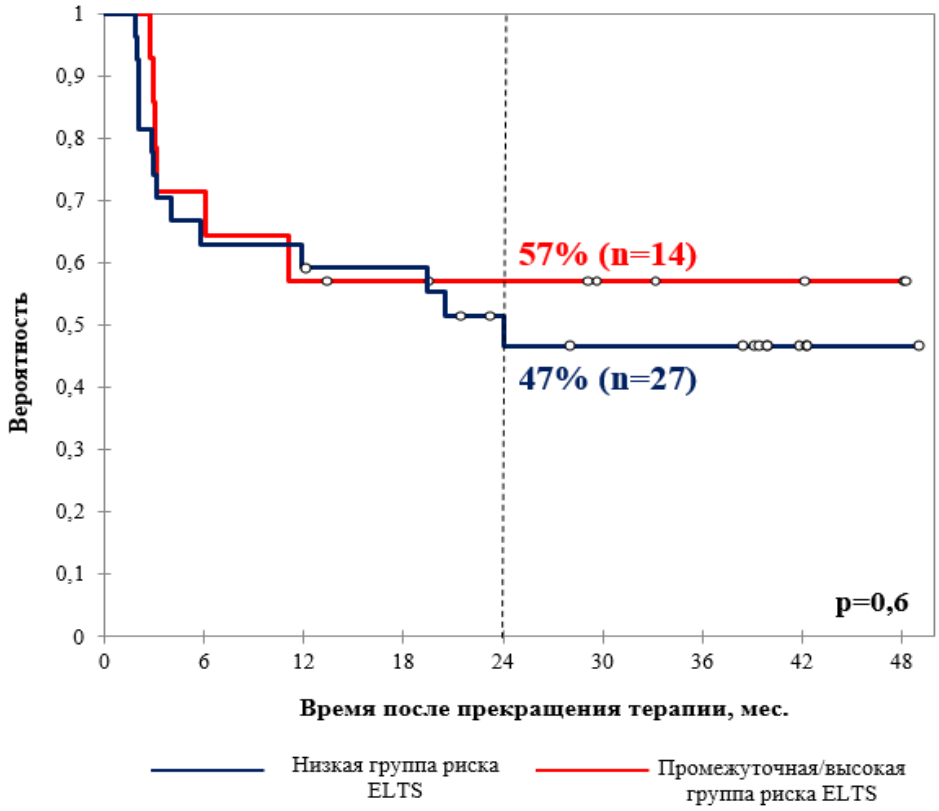


Рисунок 22 –Выживаемость без потери БМО в зависимости от группы риска ELTS: низкая (n=27), промежуточная/высокая (n=14).

3.4.3. Терапия, предшествующая отмене лечения

Перед отменой терапии 35 пациентов получали иматиниб, 19 – ИТК2 в качестве терапии второй или последующей линии. Причинами перевода на ИТК2 были неудача терапии иматинибом в анамнезе и неудовлетворительная переносимость терапии.

Выживаемость без потери БМО через 24 месяца составила 47% и 63% в группе иматиниба и ИТК2, соответственно (p=0,35, рисунок 23). Таким образом, наблюдалась тенденция к более высокой выживаемости без потери БМО среди пациентов, получавших ИТК2, однако различия оказались терапии молекулярные рецидивы не зарегистрированы.

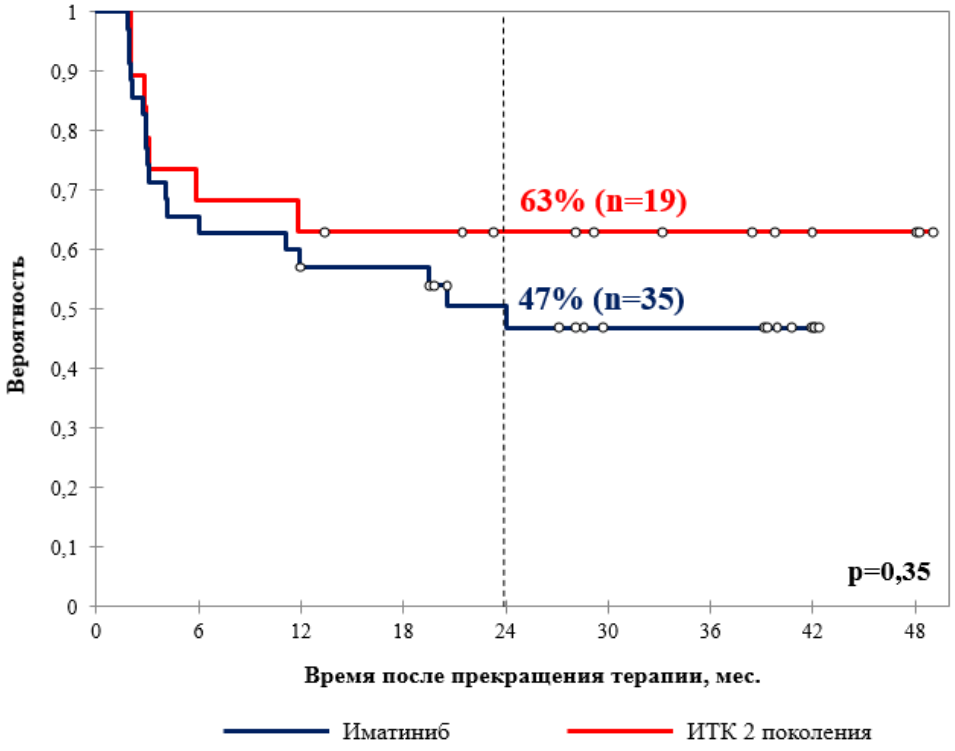


Рисунок 23 – Выживаемость без потери БМО в зависимости от терапии ИТК перед отменой лечения: иматиниб (n=35), ИТК2 в качестве второй или последующей линии терапии (n=19).

3.4.4. Предшествующая резистентность к терапии иматинибом

У пациентов, получавших терапию ИТК2 во второй или последующей линии терапии перед отменой лечения (n=19), была проанализирована выживаемость без потери БМО в зависимости от причины перевода с иматиниба на ИТК2.

У 6 пациентов (31,6%) в анамнезе отмечалась неудача терапии иматинибом в анамнезе, проявлявшаяся отсутствием оптимального ответа или его потерей на различных сроках терапии. У 13 пациентов (68,4%) причиной перевода была неудовлетворительная переносимость терапии иматинибом.

Выживаемость без потери БМО через 24 месяца составила 67% в группе пациентов с резистентностью к иматинибу и 61% – в группе пациентов с

проявлениями лекарственной токсичности при терапии иматинибом (p=0,93, рисунок 24).

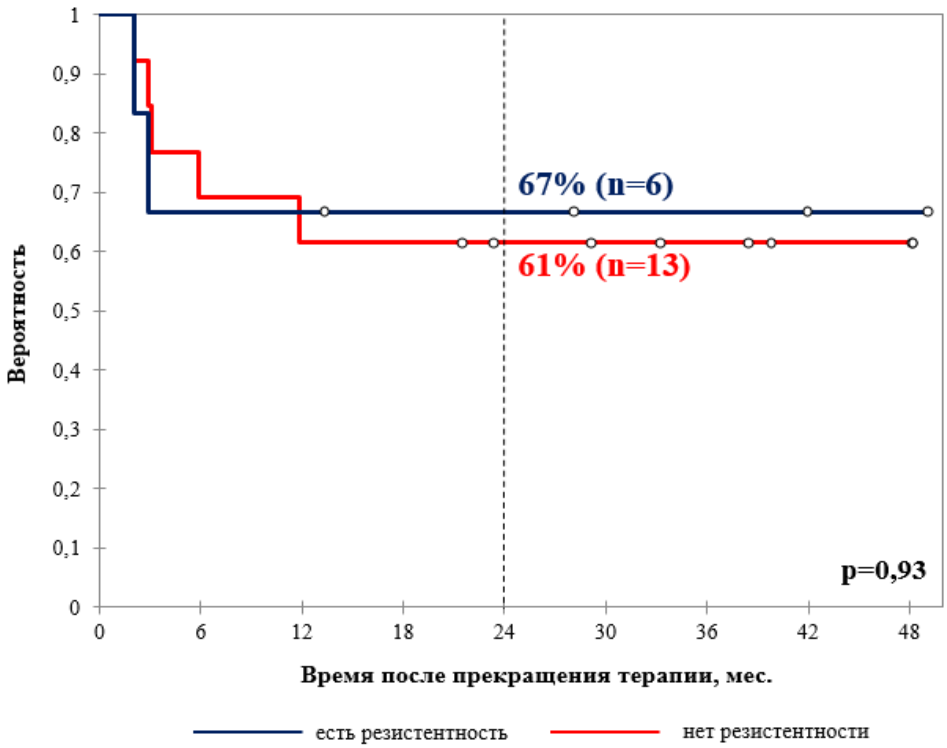


Рисунок 24 – Выживаемость без потери БМО в зависимости от причины перевода на ИТК2: резистентность к иматинибу (n=6) и непереносимость иматиниба (n=13).

3.4.5. Длительность терапии ИТК перед отменой лечения

Влияние длительности терапии ИТК на выживаемость без потери БМО оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса. Фактор длительности терапии анализировали как непрерывную переменную.

Статистически значимой ассоциации между длительностью терапии ИТК и выживаемостью без потери БМО не выявлено (p = 0,12).

Me длительности терапии перед включением в исследование составила 6,8 лет (4–22,2 лет). При разделении пациентов по Me на группы ≤ 6,8 лет (n=27) и > 6,8 лет (n=27), выживаемость без потери БМО через 24 месяца наблюдения составила 43% и 62%, соответственно (p=0,27, рисунок 25).

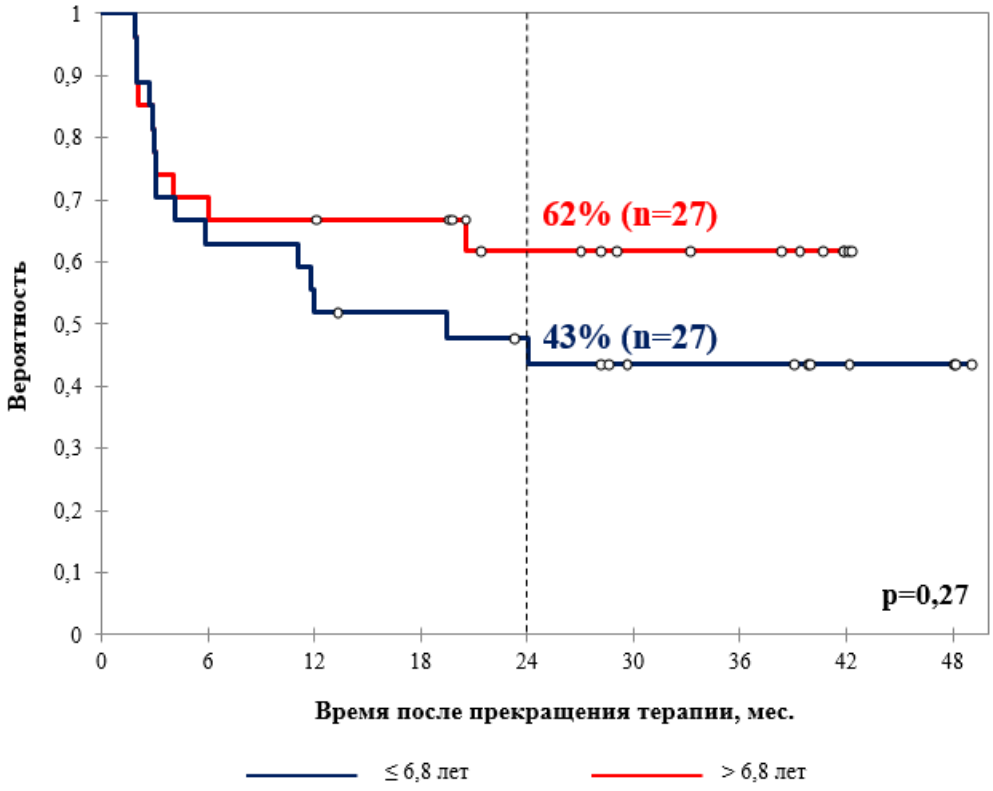


Рисунок 25 – Выживаемость без потери БМО в зависимости от длительности терапии ИТК перед отменой терапии: ≤ 6,8 лет (n=27), > 6,8 лет (n=27).

Дополнительно пациенты были разделены на три группы по терцилям длительности терапии ИТК перед отменой лечения: 4–5,7 лет (n=18), 5,8–9,6 лет (n=19) и 9,9–22,2 года (n=17). Выживаемость без потери БМО через 24 месяца составила 38%, 62% и 59%, соответственно (p=0,3, рисунок 26). Несмотря на тенденцию к более низкому показателю в группе пациентов с наименьшей длительностью терапии, статистически значимых различий не выявлено.

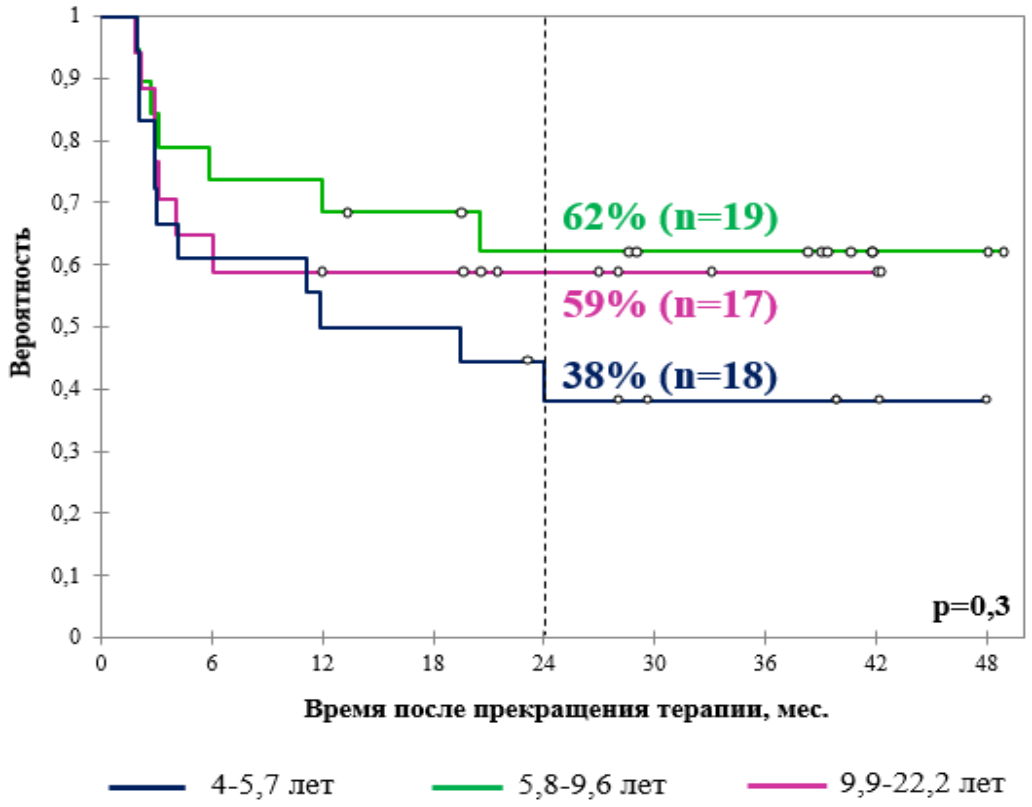


Рисунок 26 – Выживаемость без потери БМО в зависимости от длительности терапии ИТК перед отменой терапии: 4–5,7 лет (n=18), 5,8–9,6 лет (n=19), 9,9–22,2 года (n=17).

3.4.6. Длительность глубокого МО4.5 перед отменой терапии

Влияние длительности глубокого МО4.5 на выживаемость без потери БМО оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса. Фактор длительности глубокого МО4.5 анализировали как непрерывную переменную.

Длительность глубокого МО4.5 также не оказала значимого влияния на выживаемость без потери БМО (p = 0,31).

Ме длительности глубокого МО4.5 перед отменой терапии составила 4,4 года (2–12,1 лет). При разделении пациентов по Ме на группы ≤ 4,4 года (n=27) и > 4,4 года (n=27), выживаемость без потери БМО через 24 месяца составила 44% и 61%, соответственно (p=0,18, рисунок 27).

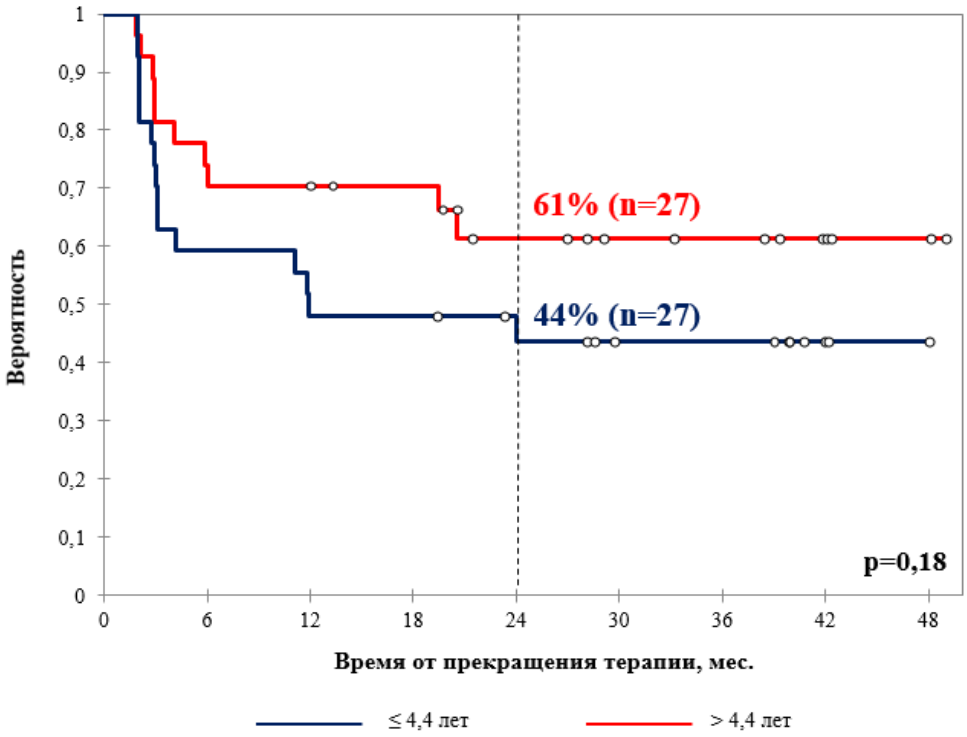


Рисунок 27 – Выживаемость без потери БМО в зависимости от длительности глубокого МО4.5 перед отменой терапии: ≤ 4,4 лет (n=27), > 4,4 лет (n=27).

При разделении пациентов на три группы по терцилям длительности глубокого МО4.5 перед прекращением лечения: 2–3,2 года (n=19), 3,4–5,7 лет (n=19) и 5,8–12,1 лет (n=16), выживаемость без потери БМО через 24 месяца составила 36%, 66% и 56%, соответственно (p=0,2, рисунок 28).

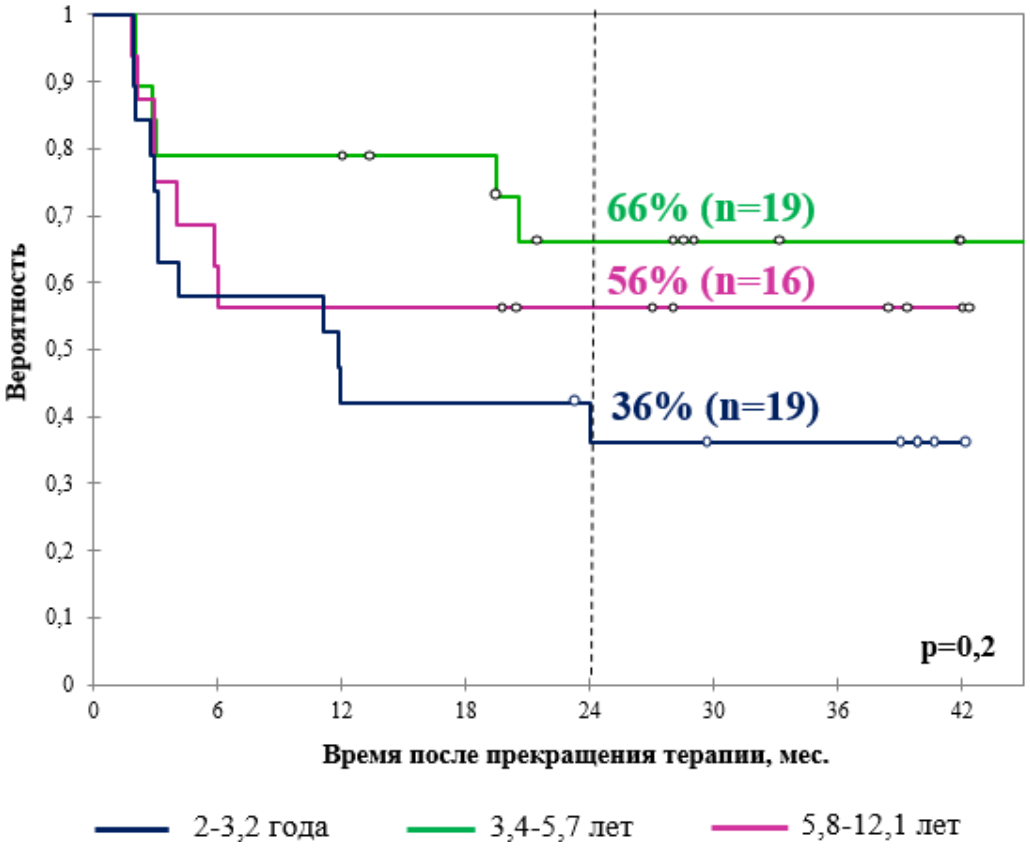


Рисунок 28 – Выживаемость без потери БМО в зависимости от длительности глубокого МО4.5 перед отменой терапии: 2–3,2 года (n=19), 3,4–5,7 лет (n=19), 5,8–12,1 лет (n=16).

3.4.7. Длительность терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения

В период наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах 2–го этапа (иматиниб 200 мг/сут, нилотиниб 200 мг/сут, дазатиниб 25 мг/сут, бозутиниб 200 мг/сут) потеря глубокого МО4 регистрировалась чаще, чем на 1–м этапе (иматиниб 300 мг/сут, нилотиниб 400 мг/сут, дазатиниб 50 мг/сут, бозутиниб 300 мг/сут). Потеря глубокого МО4 происходила в течение 21 месяца после снижения дозы ИТК. В связи с этим оценена возможная связь длительности терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения с последующей выживаемостью без потери БМО.

Влияние длительности терапии ИТК в сниженных дозах оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса, анализируя этот показатель как непрерывную переменную.

Длительность терапии ИТК в сниженных дозах не оказала значимого влияния на выживаемость без потери БМО (p = 0,48).

Ме общей длительности терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения составила 13 месяцев (12–45 месяцев). При разделении пациентов по Ме на группы ≤13 месяцев (n=39) и >13 месяцев (n=15), выживаемость без потери БМО через 24 месяца составила 47% и 65%, соответственно (p=0,27, рисунок 29).

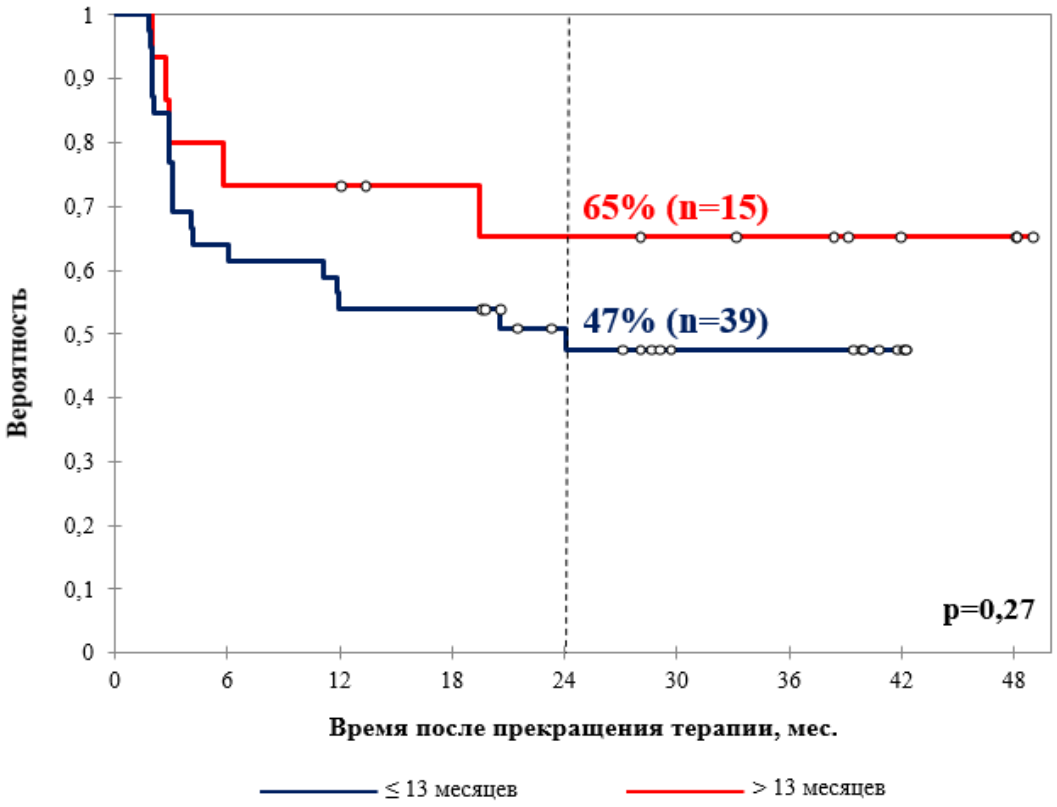


Рисунок 29 – Выживаемость без потери БМО в зависимости от общей длительности терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения: ≤13 месяцев (n=39), > 13 месяцев (n=15).

Таким образом, в однофакторном анализе статистически значимых факторов, ассоциированных с выживаемостью без потери БМО после первой отмены терапии ИТК, не выявлено факторов (таблица 10).

Отсутствие статистически значимых ассоциаций может быть связано с ограниченным объемом выборки и селекцией пациентов: в фазу наблюдения без терапии включались пациенты, соответствующие определенным критериям для отмены лечения, около 30% больных не перешли к отмене терапии по различным причинам.

Таблица 10 – Факторы, ассоциированные с выживаемостью без потери БМО после отмены лечения в группе пациентов без отмены терапии ИТК в анамнезе.

Факторы	Выживаемость без потери БМО (24 месяца)	Значение p
Возраст, лет: ≤58 / >58	57% / 48%	0,53
Пол: Мужчины / Женщины	57% / 49%	0,41
Группа риска ELTS низкая/промежуточная+высокая	47% / 57%	0,6
Терапия перед включением в исследование: Иматиниб/ ИТК2 во 2 и более линии	47% /63%	0,35
Длительность терапии ИТК перед отменой лечения	непрерывный ряд	0,12
Длительность терапии ИТК перед отменой лечения: ≤6,8 лет / > 6,8 лет	43% / 62%	0,27
Длительность терапии ИТК перед отменой лечения: 4–5,7 лет / 5,8–9,6 лет / 9,9–22,2 года	38% / 62% / 59%	0,3
Длительность глубокого МО4.5 перед отменой лечения	непрерывный ряд	0,31

Продолжение таблицы 10

Длительность глубокого МО4.5 перед отменой лечения: ≤4,4 лет / > 4,4 лет	44% / 61%	0,18
Длительность глубокого МО4.5 перед отменой лечения: 2–3,2 года / 3,4–5,7 лет / 5,8–12,1 лет	36% / 66% / 56%	0,2
Длительность терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения	непрерывный ряд	0,48
Длительность терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения: ≤13 месяцев / > 13 месяцев	47% / 65%	0,27
Предшествующая резистентность к иматинибу: нет / да	61% / 67%	0,93

3.5. Выживаемость без потери БМО на всех этапах исследования

Отдельно была проанализирована выживаемость без потери БМО на всех этапах исследования: на этапе наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах и на этапе наблюдения без терапии ИТК.

В анализ были включены все пациенты (n=102). За событие принималась только потеря БМО. Датой цензурирования в случае потери глубокого МО4, МО4.5 считалась дата потери ответа, в случае возобновления терапии по причине развития синдрома отмены без потери БМО – дата возобновления лечения. У пациентов без потери БМО, МО4 и МО4.5 датой цензурирования считалась дата последнего молекулярного анализа.

В связи с тем, что в исследование были включены пациенты не только на фоне терапии ИТК в стандартных дозах, с целью проведения адекватного анализа и уравнивания длительности наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах, для пациентов, которые были включены в исследование на терапии ИТК в

сниженных дозах 1 этапа был выполнен 6–месячный landmark, для больных, которые были включены в исследование на терапии ИТК в сниженных дозах 2 этапа – 12–месячный landmark.

Таким образом, в группе пациентов, которые были включены на 2–ой этап исследования, длительность терапии ИТК в сниженных дозах была увеличена на 6 месяцев; в группе пациентов, которые были включены сразу в фазу наблюдения без терапии ИТК – на 12 месяцев; в группе пациентов, которые были включены в исследование на фоне терапии ИТК в стандартных дозах длительность терапии не увеличивалась.

Выживаемость без потери БМО через 6 месяцев после включения в исследование составила 99%, через 12 месяцев – 95%, через 24 и 36 месяцев – 55% и 49%, соответственно (рисунок 30).

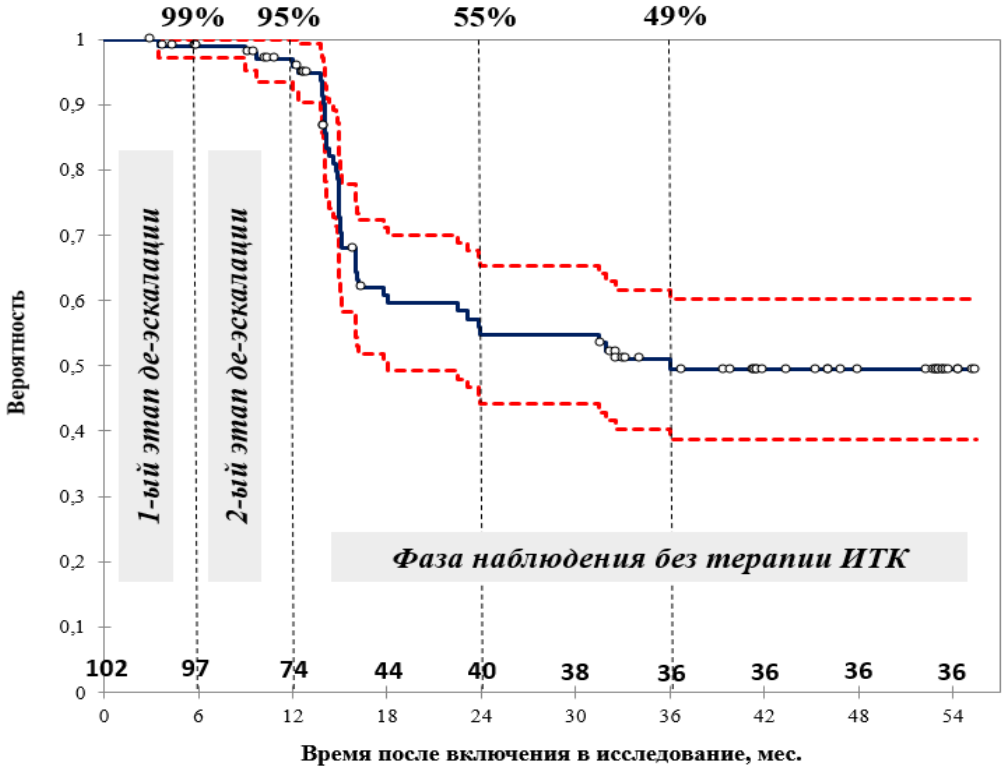


Рисунок 30 – Выживаемость без потери БМО у 102 пациентов на протяжении всего периода наблюдения в исследовании.

Далее была проанализирована выживаемость без потери БМО на всех этапах исследования в группах пациентов без отмены (n=73) и с отменой терапии ИТК в анамнезе (n=29).

Выживаемость без потери БМО в группе пациентов без отмены терапии ИТК в анамнезе через 6 месяцев после включения в исследование составила 99%, через 12 месяцев – 93%, через 24 и 36 месяцев – 59% и 54%, соответственно.

Выживаемость без потери БМО в группе пациентов с отменой терапии ИТК в анамнезе через 6 и 12 месяцев после включения в исследование составила 100%, через 24 месяца – 42%, через 36 месяцев – 37%, соответственно (p=0,2, рисунок 31). Стоит отметить, что у пациентов с отменой терапии ИТК в анамнезе не было отмечено развития молекулярного рецидива в период терапии ИТК в сниженных дозах.

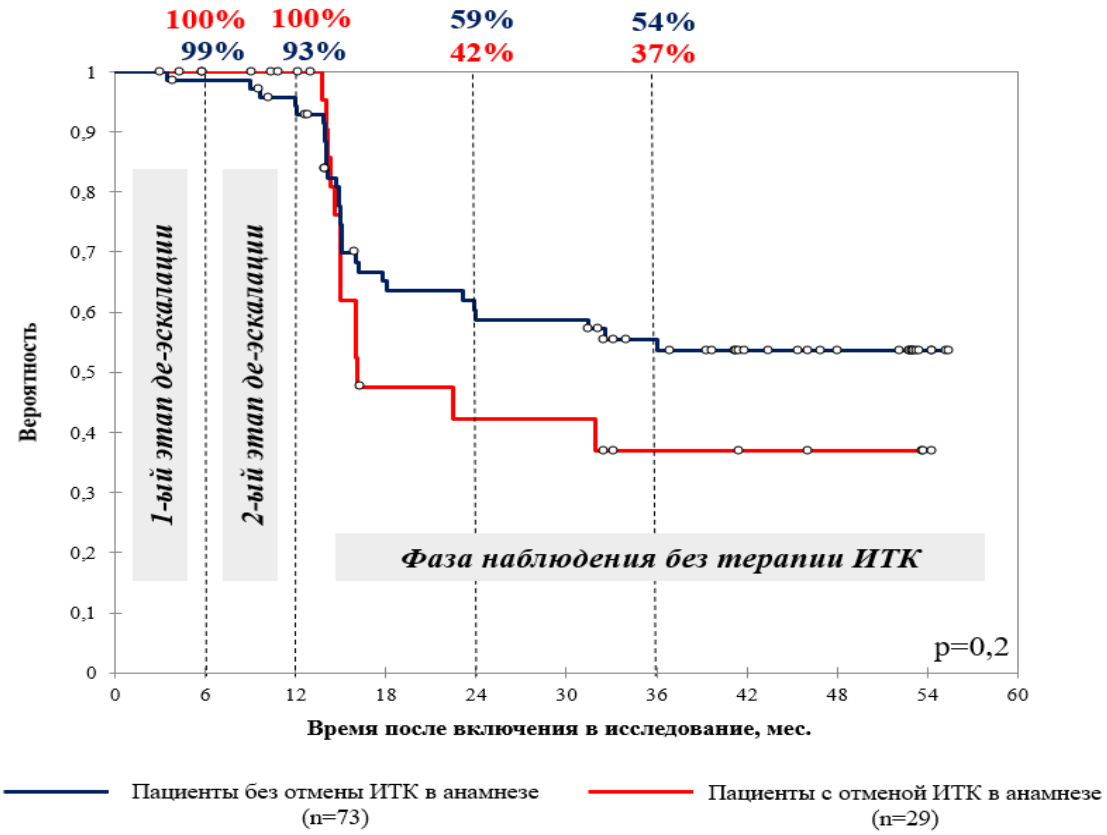


Рисунок 31 – Выживаемость без потери БМО у 102 пациентов на протяжении всего периода наблюдения в исследовании.

3.6. Восстановление молекулярного ответа (БМО, МО4 и МО4.5) после возобновления терапии ИТК в сниженных дозах

Терапия ИТК была возобновлена всем 38 пациентам, утратившим БМО в фазе наблюдения без терапии. Ме времени от момента развития молекулярного рецидива до начала терапии составила 12 дней (3 – 47 дней). У 37 (97,4%) пациентов терапия ИТК была возобновлена в срок ≤30 дней.

Всем пациентам терапия была возобновлена тем же ИТК, которым проводилось лечение до отмены препарата. Терапия ИТК возобновлялась в сниженных дозах 2–го этапа: иматиниб 200 мг/сут (n=25), нилотиниб 200 мг/сут (n=8), дазатиниб 25 мг/сут (n=2), бозутиниб 200 мг/сут (n=3).

Срок наблюдения как минимум 3 месяца после возобновления терапии ИТК завершили все пациенты.

Ме времени до восстановления БМО составила 3 месяца (3–7,5 месяцев). Через 4 месяца наблюдения после возобновления терапии БМО был восстановлен у 27 (71%) пациентов: у 17 – на фоне терапии иматинибом, у 10 – ИТК2. Кумулятивная частота восстановления БМО к 4 месяцу наблюдения составила 74%.

Одиннадцати пациентам, у которых через 4 месяца после возобновления терапии БМО восстановлен не был, доза ИТК была повышена до дозы 1–го этапа (иматиниб 300 мг/сут, n=8; нилотиниб 400 мг/сут, n=3). У всех пациентов, которым была повторно повышена доза ИТК, через 3,5 месяца наблюдения БМО был восстановлен. Таким образом, вероятность восстановления БМО к 7,5 месяцу наблюдения составила 100% (рисунок 32).

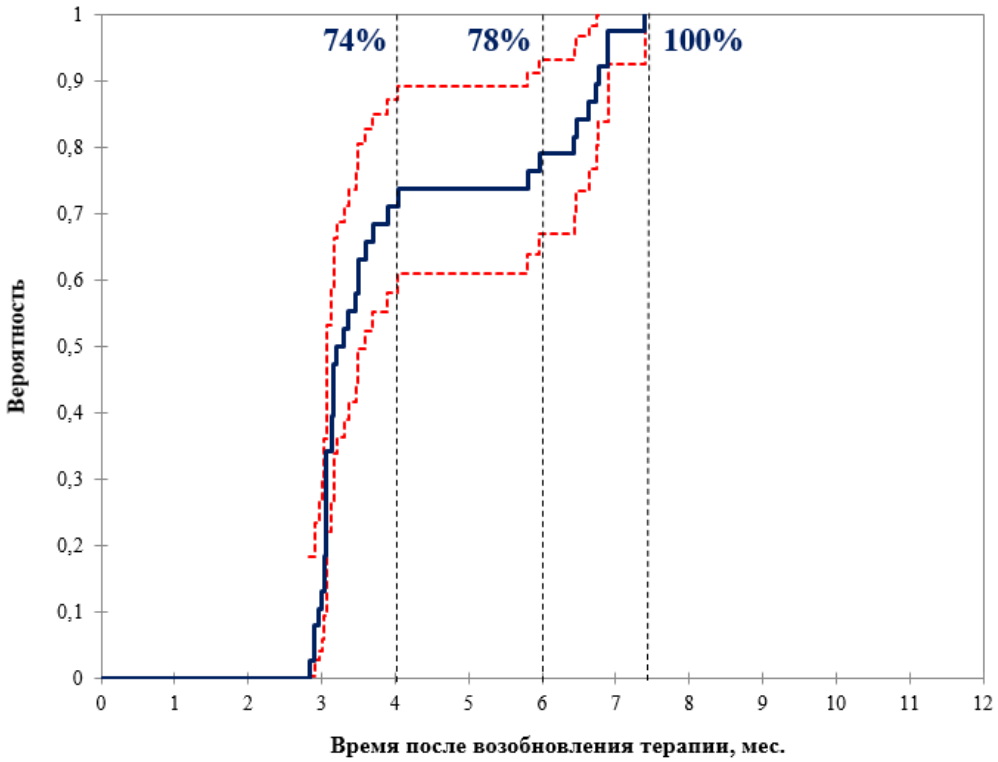


Рисунок 32 – Кумулятивная частота восстановления БМО у пациентов с ХМЛ, возобновивших лечение ИТК после развития молекулярного рецидива (n=38).

Ме времени до восстановления глубокого МО4 составила 6 месяцев (3–24 месяца). Вероятность восстановления глубокого МО4 через 6 месяцев наблюдения составила 64%, через 12 месяцев – 92%, через 21 месяц – 97% (рисунок 33).

Глубокий МО4 через 3 месяца после возобновления терапии ИТК был восстановлен у 18 (47,3%) пациентов, через 12 месяцев – у 35 (92,1%) пациентов, через 21 месяц – у 37 (97,3%) пациентов. К 23 месяцу наблюдения после возобновления терапии ИТК глубокий МО4 был достигнут у всех пациентов (100%).

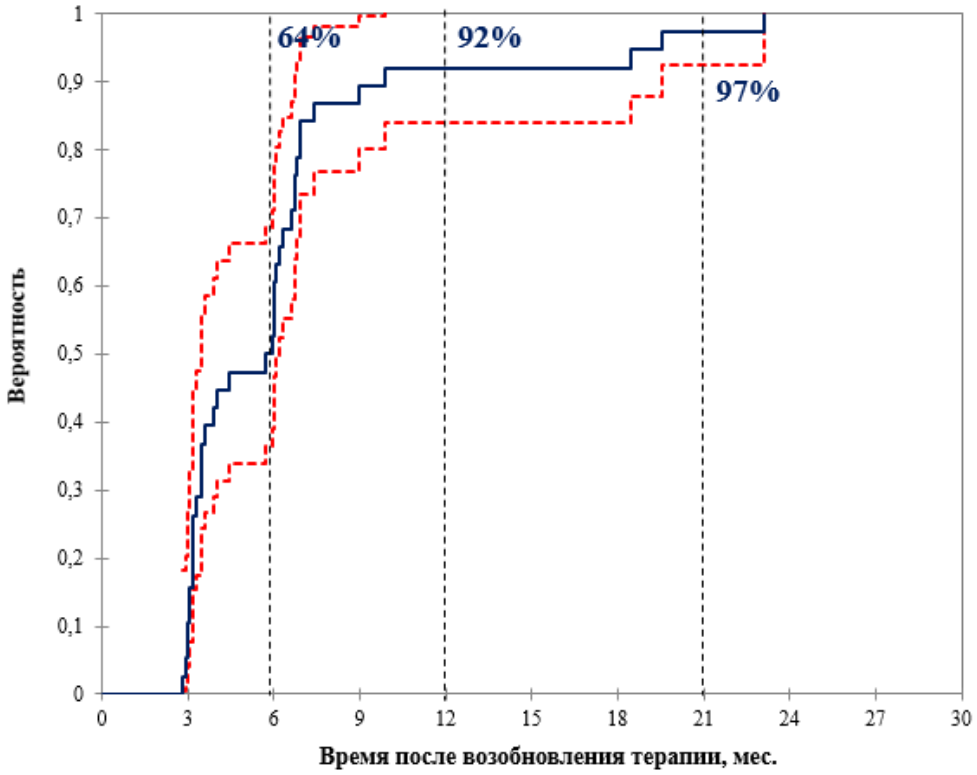


Рисунок 33 – Кумулятивная частота восстановления глубокого МО4 у пациентов с ХМЛ, возобновивших терапию ИТК после развития молекулярного рецидива (n=38).

Из 38 пациентов, у которых к 23 месяцу наблюдения был восстановлен глубокий МО4, у 25 пациентов (65,7%) повторное повышение дозы ИТК не выполнялось. Из 13 пациентов, которым было выполнено повторное повышение дозы ИТК до предыдущего уровня, у 11 пациентов причиной явилось отсутствие БМО через 4 месяца наблюдения после возобновления терапии ИТК; у 2 пациентов повторное повышение дозы до предыдущего уровня было выполнено в связи с отсутствием восстановления глубокого МО4 через 12 месяцев (n=1) и 16 месяцев (n=1).

Ме времени до восстановления глубокого МО4.5 составила 6 месяцев (3–28 месяцев). Вероятность восстановления глубокого МО4.5 через 6 месяцев наблюдения составила 52%, через 12 месяцев – 79%, через 24 месяца – 97% (рисунок 34).

Глубокий МО4.5 через 3 месяца после возобновления терапии ИТК был восстановлен у 13 (34,2%) пациентов, через 12 месяцев – у 30 (78,9%) пациентов, через 24 месяца – у 37 (97,3%) пациентов. К 28 месяцу наблюдения после

возобновления терапии ИТК глубокий МО4.5 был достигнут у всех пациентов (100%).

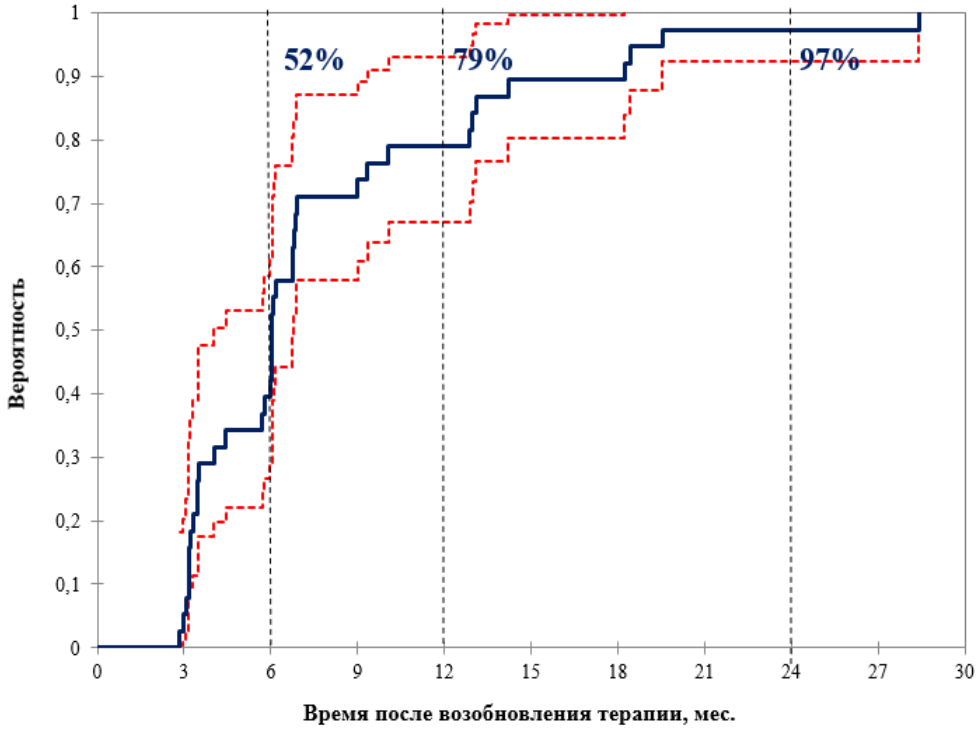


Рисунок 34 – Кумулятивная частота восстановления глубокого МО4.5 у пациентов с ХМЛ, возобновивших терапию ИТК после развития молекулярного рецидива (n=38).

Таким образом, после возобновления терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа исследования в связи с развитием молекулярного рецидива после отмены ИТК, у части пациентов на этой дозе ИТК был восстановлен изначальный молекулярный ответ (n=25), другой части пациентов потребовалось повышение дозы ИТК до 1–го этапа (n=13).

В ходе дальнейшего наблюдения у двух пациентов с восстановленным БМО и глубоким МО4.5, продолжавших терапию иматинибом в дозе 200 мг/сут, через 12 и 24 месяца от момента восстановления БМО отмечалось развитие молекулярного рецидива. В обоих случаях развитию молекулярного рецидива предшествовала потеря глубокого МО4. По информации, полученной от пациентов, нарушений режима приема препарата или отклонений от суточной дозы не было. Доза иматиниба была повышена до 300 мг/сут; после коррекции дозы у обоих пациентов через 3 месяца отмечалось восстановление БМО, а через 6 месяцев – глубокого МО4.5.

Важно отметить, что на момент проведения анализа ни один пациент с развитием молекулярного рецидива после отмены ИТК не был возвращен к терапии в стандартной дозе после возобновления лечения. К терапии иматинибом в стандартных дозах вернулись всего два пациента, у которых потеря БМО и глубокого МО4 была зафиксирована в период терапии ИТК в дозах 1–го этапа.

Учитывая неоднородное распределение пациентов по препаратам и дозам ИТК в рамках настоящего исследования, была рассчитана среднесуточная доза препаратов как на момент включения в исследование, так и на момент проведения анализа.

Разница между исходной и актуальной среднесуточной дозой ИТК составила от 46,7% до 70,7% в зависимости от применяемого ИТК. Наибольшая разница была выявлена в группе пациентов, которым проводилась терапия нилотинибом (рисунок 35).

Иматиниб	**Характеристика терапии при включении пациентов в исследование, n=69**	**Характеристика терапии на настоящий момент, n=68**	Разница в % между изначальной и актуальной среднесуточной дозой иматиниба
	600 мг (n=1)	600 мг (n=0)	
	400 мг (n=61)	400 мг (n=2)	
	300 мг (n=3)	300 мг (n=22)	
	200 мг (n=4)	200 мг (n=24)	
		0 мг/без терапии (n=20)	
Среднесуточная доза иматиниба	**387 мг**	**179 мг**	**53,7%**
Нилотиниб	**Характеристика терапии при включении пациентов в исследование, n=22**	**Характеристика терапии на настоящий момент, n= 22**	Разница в % между изначальной и актуальной среднесуточной дозой нилотиниба
	800 мг (n=1)	800 мг (n=0)	
	600 мг (n=8)	600 мг (n=0)	
	400 мг (n=10)	400 мг (n=3)	
	200 мг (n=3)	200 мг (n=9)	
		0 мг/без терапии (n=10)	
Среднесуточная доза нилотиниба	**463 мг**	**136 мг**	**70,6%**
Дазатиниб	**Характеристика терапии при включении пациентов в исследование, n=6**	**Характеристика терапии на настоящий момент, n=6**	Разница в % между изначальной и актуальной среднесуточной дозой дазатиниба
	100 мг (n=3)	100 мг (n=0)	
	70 мг (n=1)	70 мг (n=0)	
	50 мг (n=2)	50 мг (n=1)	
	25 мг (n=0)	25 мг (n=3)	
		0 мг/без терапии (n=2)	
Среднесуточная доза дазатиниба	**78 мг**	**21 мг**	**73,1%**
Бозутиниб	**Характеристика терапии при включении пациентов в исследование, n=5**	**Характеристика терапии на настоящий момент, n=5**	Разница в % между изначальной и актуальной среднесуточной дозой бозутиниба
	500 мг (n=1)	500 мг (n=0)	
	300 мг (n=2)	300 мг (n=0)	
	200 мг (n=2)	200 мг (n=4)	
		0 мг/без терапии (n=1)	
Среднесуточная доза бозутиниба	**300 мг**	**160 мг**	**46,7%**

Рисунок 35 – Средняя суточная доза при приеме различных ИТК, рассчитанная на 1 пациента, при включении в исследование и на момент проведения анализа.

3.7. Лекарственная токсичность

3.7.1. Характеристика лекарственной токсичности при включении в исследование

При включении в исследование у 48 из 102 пациентов (47%) отмечались признаки лекарственной токсичности 1–2 степени: у 39 пациентов (81%) – на фоне терапии иматинибом, у 9 пациентов (19%) – ИТК2. У 32 из 48 пациентов (66,7%) одновременно отмечалось два и более НЯ (рисунок 36).

У 38 (79%) больных наблюдались НЯ 1 степени, у 10 (21%) – 2 степени. Проявлений лекарственной токсичности 3–4 степени ни у одного больного отмечено не было.

Вид токсичности	**Общее число пациентов, n**	**Иматиниб (n пациентов)**	**Нилотиниб (n пациентов)**	**Дазатиниб (n пациентов)**	**Бозутиниб (n пациентов)**
Гематологическая токсичность	4	3	-	1	-
Негематологическая токсичность	48	39	5	2	2
- Слабость	4	4	-	-	-
- Судороги	9	9	-	-	-
- Отеки	33	31	-	1	1
- Симптомы со стороны ЖКТ	17	15	-	2	1
- Сыпь	2	1	-	-	-
- Кровоизлияния в склеры	5	5	-	-	-
- Снижение настроения	1	1	-	-	-
- Прибавка в весе, не связанная с отеками	3	3	-	-	-
- Изменение лабораторных показателей	7	-	5	1	1

Рисунок 36 – Спектр нежелательных явлений 1–2 степени в зависимости от применяемого ИТК до снижения дозы.

Гематологическая токсичность отмечалась у 4 пациентов: у 3 – на фоне терапии иматинибом, у 1 – на фоне терапии дазатинибом и была представлена анемией (n=2) и тромбоцитопенией (n=2).

Профиль негематологической токсичности на фоне терапии иматинибом был разнообразен: наиболее частыми проявлениями были периорбитальные и периферические отеки (n=31) и диспепсические расстройства (n=15).

У пациентов, получавших терапию ИТК2, негематологическая токсичность отмечалась реже и была представлена в равной степени диспепсическими расстройствами (n=2), периферическими отеками (n=1) и кожными проявлениями (n=1).

Лабораторные отклонения были выявлены у 7 пациентов: у 5 – на фоне терапии нилотинибом, у 1 – дазатинибом и у 1 – бозутинибом. Для нилотиниба наиболее характерными отклонениями были гипербилирубинемия (n=4) и гепатотоксичность (n=3); гиперхолестеринемия была выявлена у 1 пациента. У 2 пациентов, которым проводилась терапия дазатинибом и бозутинибом, была выявлена гиперхолестеринемия.

При сравнении частоты встречаемости НЯ при терапии ИТК в стандартных и сниженных дозах, ожидаемо было установлено, что лекарственная токсичность чаще регистрировалась у пациентов, получавших терапию ИТК в стандартных дозах (таблица 11). Однако данное наблюдение частично объясняется и тем, что в исследование преимущественно включались пациенты, получавших терапию ИТК в стандартных дозах.

Таблица 11 – Распределение пациентов с лекарственной токсичностью по препаратам и дозам ИТК.

ИТК, доза препарата	**Число пациентов с проявлениями лекарственной токсичности, n (% от общего числа пациентов)**
Иматиниб	39 (100)
– 400 мг/сут	35 (89,7)
– 300 мг/сут	3 (7,7)
– 200 мг/сут	1 (2,6)
Нилотиниб	5 (100)
– 800–600 мг/сут	3 (60)
– 400 мг/сут	1 (20)
– 200 мг/сут	1 (20)
Дазатиниб	2 (100)
– 100 мг/сут	1 (50)
– 70 мг/сут	1 (50)
Бозутиниб	2 (100)
– 500 мг/сут	1 (50)
– 200 мг/сут	1 (50)

3.7.2. Динамика лекарственной токсичности после снижения дозы ИТК и отмены терапии

3.7.2.1. Динамика лекарственной токсичности после снижения дозы и отмены терапии иматинибом

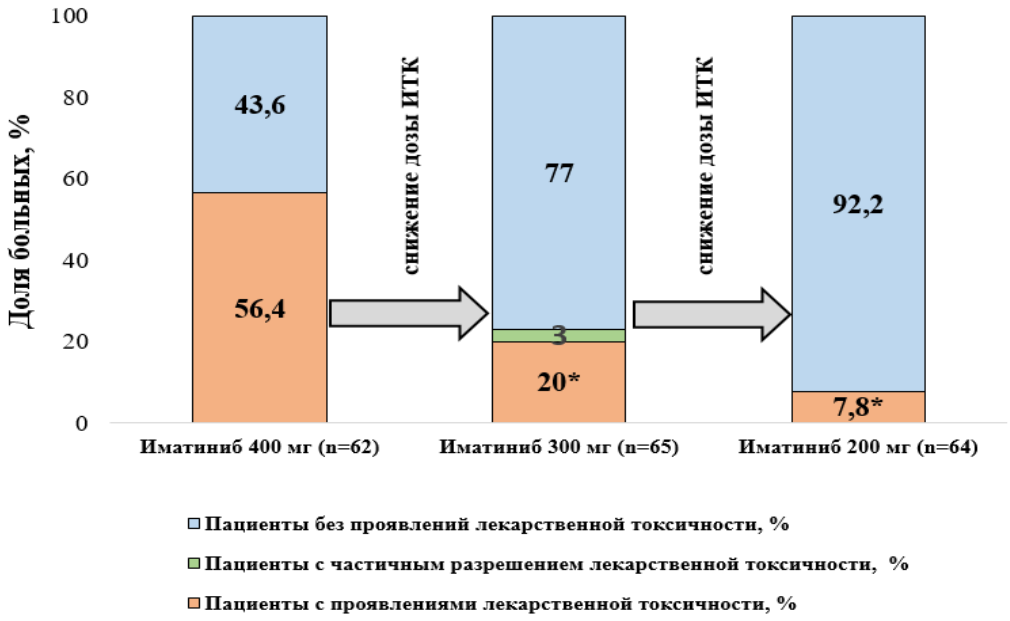
У 35 из 61 пациента (57,3%), получавших терапию иматинибом 400 мг/сут при включении в исследование, регистрировалась лекарственная токсичность 1–2 степени (таблица 11).

После включения в исследование всем 35 пациентам доза иматиниба была снижена до 300 мг/сут. У 23 (65,7%) из них было отмечено полное разрешение лекарственной токсичности после снижения дозы иматиниба до 300 мг/сут, у 2 (5,7%) – частичное, у 10 (28,6%) проявления лекарственной токсичности сохранялись в прежней степени.

Из 12 пациентов с сохраняющимися проявлениями или частичным разрешением лекарственной токсичности после снижения дозы иматиниба до 300 мг/сут, дальнейшее снижение дозы препарата до 200 мг/сут было выполнено 10 пациентам.

У 3 пациентов, получавших терапию иматинибом в дозе 300 мг/сут при включении в исследование, были признаки НЯ. При анализе в эту группу больных также были включены пациенты с сохраняющимися проявлениями или частичным разрешением лекарственной токсичности после снижения дозы до 300 мг/сут в рамках настоящего исследования (n=10).

Всем 13 пациентам была снижена доза иматиниба до 200 мг/сут. У 9 (69%) из них после снижения дозы препарата было отмечено полное разрешение проявлений лекарственной токсичности, у 4 пациентов степень лекарственной токсичности оставалась прежней. Всем четырем пациентам с сохраняющимися проявлениями НЯ терапия иматинибом была отменена. У 1 пациента на фоне терапии иматинибом в дозе 200 мг/сут при включении в исследование, отмечались проявления лекарственной токсичности. При дальнейшем анализе эти пациенты были объединены в одну группу (рисунок 37).



Примечание. * четыре пациента с наличием лекарственной токсичности были включены в исследование на терапии иматинибом в дозе 300 мг/сутки (n=3) и 200 мг/сутки (n=1).

Рисунок 37 – Распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия НЯ на фоне терапии иматинибом в различных дозах.

Пятерым пациентам была прекращена терапии иматинибом. При дальнейшем наблюдении у 4 (80%) из них проявления токсичности полностью регрессировали. У одного пациента, несмотря на отмену терапии ИТК, сохранялись эпизоды кровоизлияний в склеры, что, вероятнее всего, не было связано с проводимой терапией, а обусловлено сопутствующей патологией.

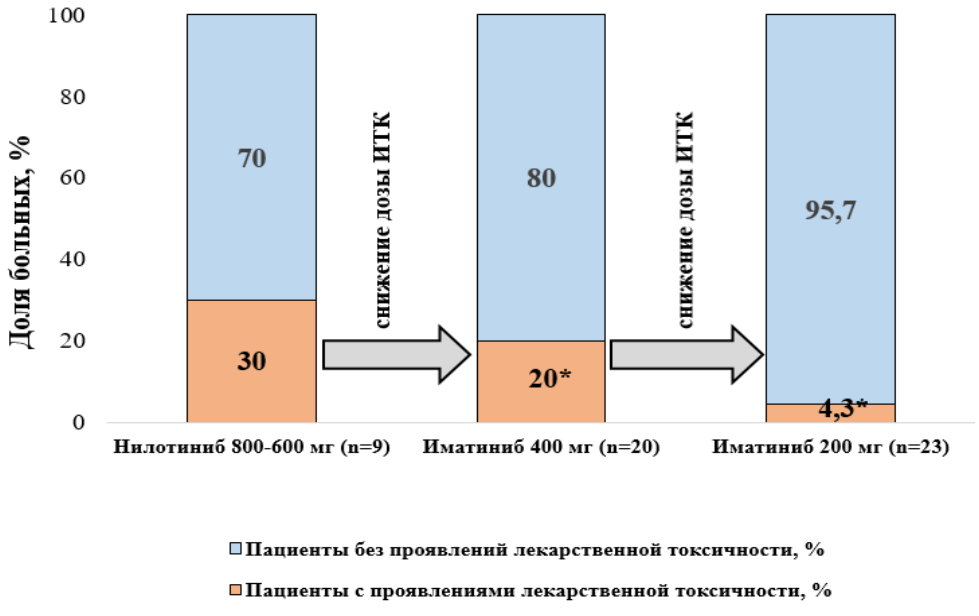
Таким образом, из 39 пациентов с наличием лекарственной токсичности, получавших иматиниб в стандартных или сниженных дозах на момент включения в исследование, у 38 отмечен полный регресс НЯ, при этом у большинства из них при наблюдении на терапии сниженными дозами иматиниба 300 мг/сут и 200 мг/сут.

3.7.2.2. Динамика лекарственной токсичности после снижения дозы и отмены терапии ИТК2

У трех пациентов, получавших терапию нилотинибом в дозе 800–600 мг/сут при включении в исследование, отмечались признаки НЯ (таблица 11). После снижения дозы нилотиниба до 400 мг/сут. у всех пациентов степень лекарственной токсичности оставалась прежней.

У одного пациента, исходно получавшего терапию нилотинибом в дозе 400 мг/сут при включении в исследование, регистрировалась лекарственная токсичность. При последующем анализе в эту группу больных также были включены пациенты с сохраняющимися проявлениями или частичным разрешением лекарственной токсичности после снижения дозы до 400 мг/сут в рамках исследования (n=4).

Всем пациентам доза нилотиниба была снижена до 200 мг/сут; у всех после снижения дозы нилотиниба до 200 мг/сут проявления лекарственной токсичности полностью регрессировали (рисунок 38).



Примечание. * два пациента с наличием лекарственной токсичности были включены в исследование на терапии нилотинибом в дозе 400 мг/сутки (n=1) и 200 мг/сутки (n=1).

Рисунок 38 – Распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия НЯ на фоне терапии нилотинибом в различных дозах.

У одного пациента с проявлениями лекарственной токсичности, исходно получавшего терапию нилотинибом в дозе 200 мг/сут, после отмены терапии был отмечен полный регресс НЯ.

У двух пациентов, получавших терапию дазатинибом в дозе 100–70 мг/сут при включении в исследование отмечались признаки НЯ (таблица 11). После снижения дозы дазатиниба до 50 мг/сут у одного пациента проявления лекарственной токсичности полностью разрешились, у второго – отмечалось частичное разрешение НЯ – сохранялась анемия 1 ст. При дальнейшем снижении дозы дазатиниба до 25 мг/сут у данного пациента отмечалось постепенное повышение концентрации гемоглобина до нормальных значений.

При включении в исследование у двух пациентов на фоне терапии бозутинибом были выявлены признаки лекарственной токсичности: у одного – в дозе 500 мг/сут, у второго – в дозе 200 мг/сут (таблица 11). У первого пациента после снижения дозы бозутиниба до 300 мг/сут исчезли диспепсические расстройства (диарея до 3 раз в сут), однако гиперхолестеринемия 1 степени разрешилась только после отмены терапии ИТК. У второго пациента после отмены терапии ИТК проявления лекарственной токсичности в виде периорбитальных отеков 1 степени полностью регрессировали.

3.8. Синдром отмены терапии ИТК

3.8.1 Характеристика синдрома отмены

Синдром отмены наблюдался у 15 из 74 пациентов (20%). Терапия иматинибом перед отменой проводилась 7 пациентам, терапия ИТК2 – 8 пациентам (нилотиниб – 6, дазатиниб – 1, бозутиниб – 1). На фоне терапии ИТК в сниженных дозах случаев развития синдрома отмена отмечено не было.

У всех пациентов скелетно–мышечный болевой синдром возник впервые. Клиническими проявлениями синдрома отмены были артралгии у 13 (86,7%) больных

и сочетание артралгий с миалгиями – у 2 (13,3%) больных. Болевой синдром 1–2 степени выраженности наблюдался у 13 (86,7%) пациентов, 3 степени – у 2 (13,3%).

Ме времени до развития синдрома отмены составила 2 месяца (1–12 месяцев). В первые 3 месяца после отмены терапии синдром отмены развился у 13 (87%) пациентов (рисунок 39).

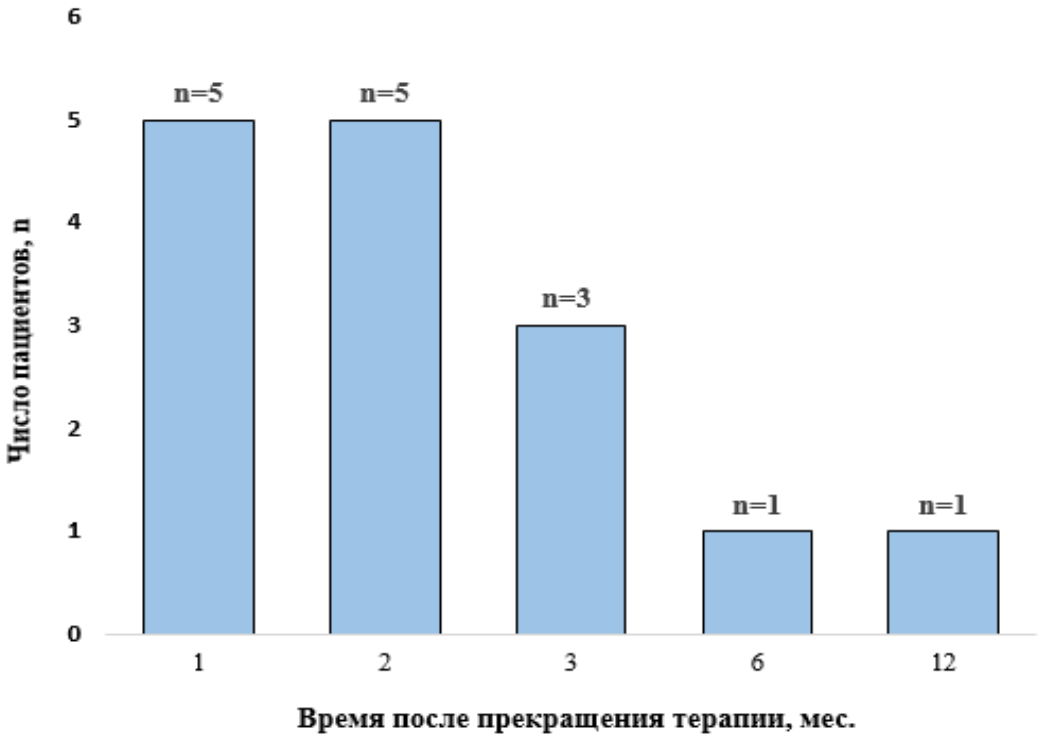


Рисунок 39 – Распределение пациентов в зависимости от сроков наблюдения без терапии ИТК, на которых развился синдром отмены.

Ме продолжительности синдрома отмены составила 3 месяца (1–24 месяца). К моменту проведения анализа у 12 (80%) пациентов синдром отмены полностью разрешился: у 8 из них в период наблюдения без терапии, у 2 – после возобновления терапии ИТК вследствие потери БМО и у 2 – после возобновления терапии ИТК по причине сохраняющего выраженного суставного синдрома без потери БМО. Болевой синдром сохранялся у 3 (20%) пациентов на сроках наблюдения без терапии 15, 21 и 24 месяца.

Ни у кого из пациентов в анамнезе не было заболеваний опорно–двигательной системы.

Терапия НПВС потребовалась 7 (46,7%) пациентам с синдромом отмены. Терапия системными глюкокортикостеродными гормонами (ГКС) не потребовалась ни одному из пациентов.

3.8.2 Факторы, ассоциированные с развитием синдрома отмены

Изучались следующие характеристики пациентов с развитием синдрома отмены и без синдрома отмены: возраст, пол, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), группа риска ELTS, длительность терапии ИТК и длительность терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой терапии.

Было выявлено, что в группе пациентов без развития синдрома отмены отмечался более длительный период предшествующей терапии ИТК в сниженных дозах перед прекращением лечения (p=0,04, таблица 12). Остальные факторы не оказали статистической значимости.

Таблица 12 – Факторы, ассоциированные с развитием синдрома отмены.

Параметры	Пациенты с синдромом отмены n=15	Пациенты без синдрома отмены n=59	Значение p
Возраст, среднее значение (мин–макс), годы	53 (37 – 71)	52,5 (24 – 73)	0,9
Женщины, n (%)	8 (57)	39 (64)	0,3
Промежуточный или высокий риск ELTS: n (%)	4 (29)	12 (20)	0,6
Вес, среднее значение (мин–макс), кг	77 (58–111)	80 (47–120)	0,4
ИМТ, среднее значение (мин–макс)	25,7 (22,9–45,6)	27,1 (19,5–37,8)	0,3

Продолжение таблицы 12

Длительность терапии ИТК перед отменой терапии, среднее значение (мин–макс), мес.	111 (50–253)	113 (48–267)	0,5
Длительность терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой терапии, среднее значение (мин–макс), мес.	14 (12–30)	20 (12–46)	**0,04***

* различия достоверны

3.9. Фармакокинетические характеристики ИТК при терапии в стандартных и сниженных дозах

3.9.1. Фармакокинетические характеристики иматиниба при терапии в стандартных и сниженных дозах

На момент включения в исследование 69 (67%) пациентам проводилась терапия иматинибом (600 мг/сут, n=1; 400 мг/сут, n=61; 300 мг/сут, n=3; 200 мг/сут, n=4).

Определение C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме было выполнено 60 (86,9%) пациенту. Всего было проанализировано 162 образца плазмы для определения C_{trough} иматиниба и 112 образцов плазмы для определения C_{max} иматиниба. Число проанализированных образцов и средние значения C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в различных дозах представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Средние значения C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме при терапии в стандартных и сниженных дозах.

	Иматиниб 400 мг/сут	**Иматиниб 300 мг/сут**	**Иматиниб 200 мг/сут**	**Всего**
Среднее значение C_{trough} (нг/мл), **n** образцов	1050,7 ± 374 **n=50**	764,1 ± 319 **n=56**	518,9 ± 267 **n=56**	n=162
Среднее значение C_{max} (нг/мл), **n** образцов	–	1769 ± 607 **n=56**	1173,4 ± 435 **n=56**	n=112

Было проведено попарное сравнение C_{trough} иматиниба в плазме при приеме препарата в суточных дозах 400 мг, 300 мг и 200 мг.

Были выявлены статистически значимые различия C_{trough} иматиниба при приеме препарата в различных суточных дозах: как при сравнении 400 мг и 300 мг, так и при сравнении 300 мг и 200 мг (рисунок 40).

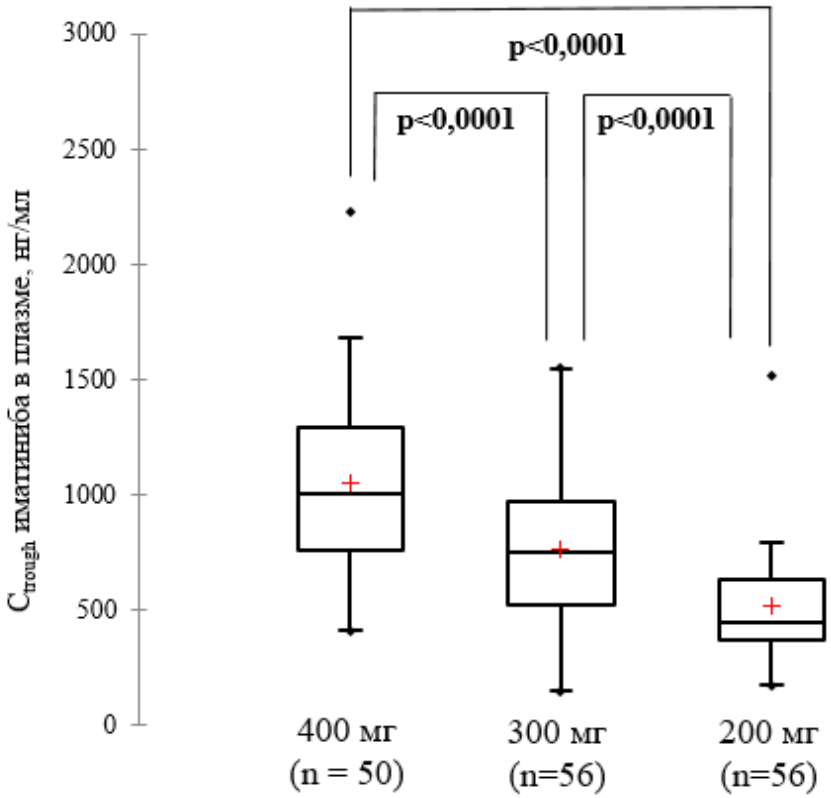


Рисунок 40 – Значения C_{trough} иматиниба в плазме у пациентов с ХМЛ при терапии препаратом в стандартных и сниженных дозах.

Далее было проведено попарное сравнение C_{max} иматиниба в плазме при приеме препарата в дозах 300 мг/сут и 200 мг/сут. Между группами выявлены значимые различия в значениях C_{max} (рисунок 41).

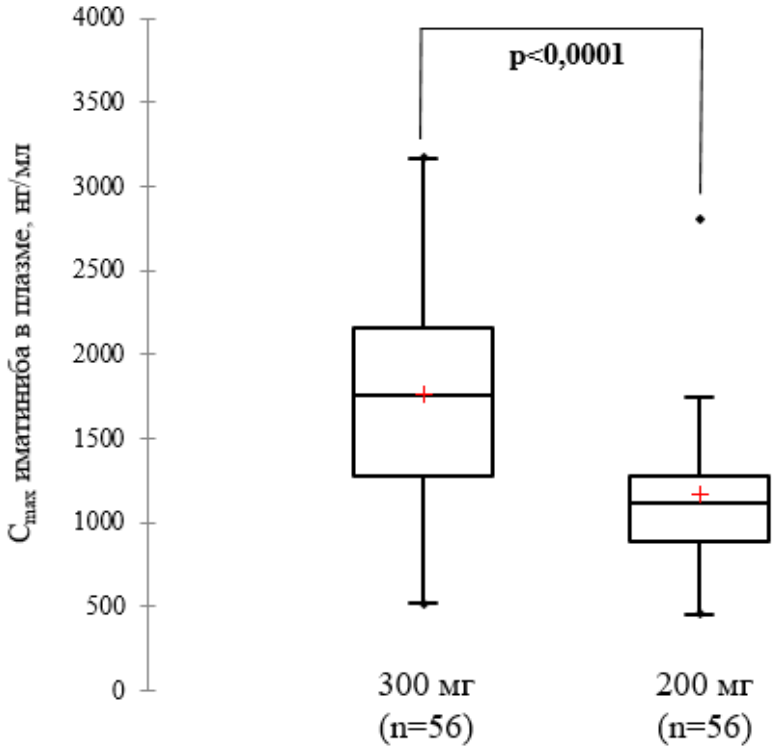


Рисунок 41 – Значения C_{max} иматиниба в плазме у пациентов с ХМЛ при терапии в дозе 300 мг/сут и 200 мг/сут.

3.9.1.1. Связь концентрации иматиниба с клинико-антропометрическими характеристиками пациентов

Для оценки факторов, ассоциированных с концентрацией иматиниба, был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Отдельно оценивали взаимосвязь концентраций препарата с массой тела, площадью поверхности тела и возрастом пациентов. Кроме того, концентрации иматиниба сравнивали в зависимости от пола пациентов. Значения возраста, массы тела и площади поверхности тела (ППТ) соответствовали состоянию пациентов на момент проведения исследований.

Анализ проводили отдельно для каждого дозового режима и каждого фармакокинетического показателя – C_{trough} и C_{max}. Результаты анализа представлены на рисунке 42.

Препарат, доза	Показатель концентрации	n	Масса тела, ρ	p-value	ППТ, ρ	p-value	Возраст, ρ	p-value	Пол, p-value
Иматиниб, 400 мг/сутки	C_{trough}	50	−0,1502	0,2968	***−0,3129***	***0,0273***	0,2042	0,1544	***0,003***
Иматиниб 300 мг/сутки	C_{trough}	56	0,0347	0,7988	−0,0342	0,8017	***0,2897***	***0,0307***	0,4
Иматиниб 300 мг/сутки	C_{max}	56	0,0360	0,7914	−0,0524	0,7004	0,1554	0,2518	0,3
Иматиниб 200 мг/сутки	C_{trough}	56	0,1276	0,3521	0,1164	0,3963	***0,4267***	***0,0013***	0.5
Иматиниб 200 мг/сутки	C_{max}	56	0,2054	0,1397	0,1731	0,2144	***0,3275***	***0,0171***	0,8

Примечание: ρ- коэффициент ранговой корреляции Спирмена; C_{trough} – остаточная концентрация; C_{max} – максимальная концентрация; n-число пациентов в соответствующей группе; ППТ – площадь поверхности тела.
Для оценки различий концентраций в зависимости от пола использовали критерий Манна—Уитни.
Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

Рисунок 42 – Результаты корреляционного анализа концентраций иматиниба с клинико–антропометрическими характеристиками пациентов в зависимости от суточной дозы.

При анализе взаимосвязи фармакокинетических показателей иматиниба с клинико–антропометрическими характеристиками были выявлены отдельные статистически значимые ассоциации, различавшиеся в зависимости от дозы препарата.

При дозе 400 мг/сут C_{trough} имела слабую отрицательную корреляцию с ППТ ($\rho = −0,313$; $p = 0,027$), тогда как связи с массой тела и возрастом не достигали статистической значимости. Кроме того, отмечалось статистически значимое различие концентрации C_{trough} между мужчинами и женщинами ($p = 0,003$).

При дозе 300 мг/сут выявлена слабая положительная корреляция возраста с C_{trough} (ρ = 0,290; p = 0,031). Корреляции C_{trough} с массой тела и ППТ, а также все исследованные связи с C_{max} были статистически незначимыми. Различий фармакокинетических показателей в зависимости от пола не установлено.

При дозе 200 мг/сут возраст умеренно коррелировал с C_{trough} (ρ = 0,427; p = 0,001) и слабее – с концентрацией C_{max} (ρ = 0,328; p = 0,017). Значимых связей концентраций с массой тела и ППТ не выявлено.

Таким образом, наиболее выраженной и устойчивой была положительная связь возраста с концентрацией C_{trough} при дозе 200 мг/сут. При учете множественных сравнений именно эта ассоциация сохраняла наибольшую статистическую значимость.

Для оценки возможных различий фармакокинетики иматиниба в зависимости от пола были сопоставлены значения его остаточной и максимальной концентраций у мужчин и женщин при различных суточных дозах препарата (рисунок 43).

	Мужчины	Женщины	p
Доза иматиниба (М/Ж)	**C_{trough}, нг/мл**	**C_{trough}, нг/мл**	
– 400 мг/сутки (n=25/25)	899,5 ± 298	1201,9 ± 385	**0,003**
– 300 мг/сутки (n=27/29)	716,1 ± 294	808,7 ± 339	0,4
– 200 мг/сутки (n=27/29)	496,2 ± 156	534,3 ± 324	0,5
	C_{max}, нг/мл	**C_{max}, нг/мл**	
– 300 мг/сутки (n=27/29)	1680,3 ± 529	1845,9 ± 668	0,3
– 200 мг/сутки (n=27/29)	1126,7 ± 197	1206,4 ± 547	0,8

Примечание: Данные представлены в виде M ± SD, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. C_{trough} — остаточная концентрация иматиниба; Cmax — максимальная концентрация иматиниба; n – число пациентов в группах мужчин и женщин соответственно; М — мужчины; Ж — женщины.

Значение p рассчитано с использованием двустороннего критерия Манна—Уитни отдельно для каждой дозы препарата. Статистически значимыми считали различия при p<0,05; соответствующие значения выделены жирным шрифтом.

Рисунок 43 – Концентрации иматиниба в плазме крови у мужчин и женщин при различных суточных дозах препарата.

При дозе 400 мг/сут концентрация C_{trough} иматиниба у женщин была статистически значимо выше, чем у мужчин: 1201,9 ± 385 и 899,5 ± 298 нг/мл соответственно (p = 0,003). При дозах 300 и 200 мг/сут статистически значимых различий по показателю C_{trough} между мужчинами и женщинами не выявлено (p = 0,4 и p = 0,5 соответственно).

При анализе показателя C_{max} статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не установлено.

3.9.2. Фармакокинетические характеристики нилотиниба при терапии в стандартных и сниженных дозах

На момент включения в исследование терапия нилотинибом проводилась 22 пациентам (800 мг/сут, n=1; 600 мг/сут, n=8; 400 мг/сут, n=10; 200 мг/сут, n=3).

Определение C_{trough} и C_{max} нилотиниба в плазме проведено у 20 пациентов. В общей сложности было проанализировано 35 образцов плазмы для определения C_{trough} нилотиниба и 24 образца плазмы для определения C_{max} нилотиниба. Число проанализированных образцов, а также средние значения C_{trough} и C_{max} нилотиниба для различных доз приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Средние значения концентраций нилотиниба в плазме в стандартных и сниженных дозах.

	Нилотиниб 600 мг	Нилотиниб 400 мг	Нилотиниб 200 мг	Всего
Среднее значение C_{trough} (нг/мл), **n** образцов	591,8 ± 263 n=8	431,2 ± 184 n=14	333,8 ± 152 n=14	n=35

Продолжение таблицы 14

Среднее значение C_{max} (нг/мл), **n** образцов	–	647,6 ± 168 n=13	537,1 ± 249 n=11	n=24

Исследованы C_{trough} и C_{max} нилотиниба в плазме при приеме препарата в суточных дозах 600 мг, 400 мг и 200 мг и выполнено их сравнение.

Статистически значимых различий в значениях C_{trough} нилотиниба между разными суточными дозами не выявлено: различия между 600 мг и 400 мг, а также между 400 мг и 200 мг оказались незначимы (рисунок 44).

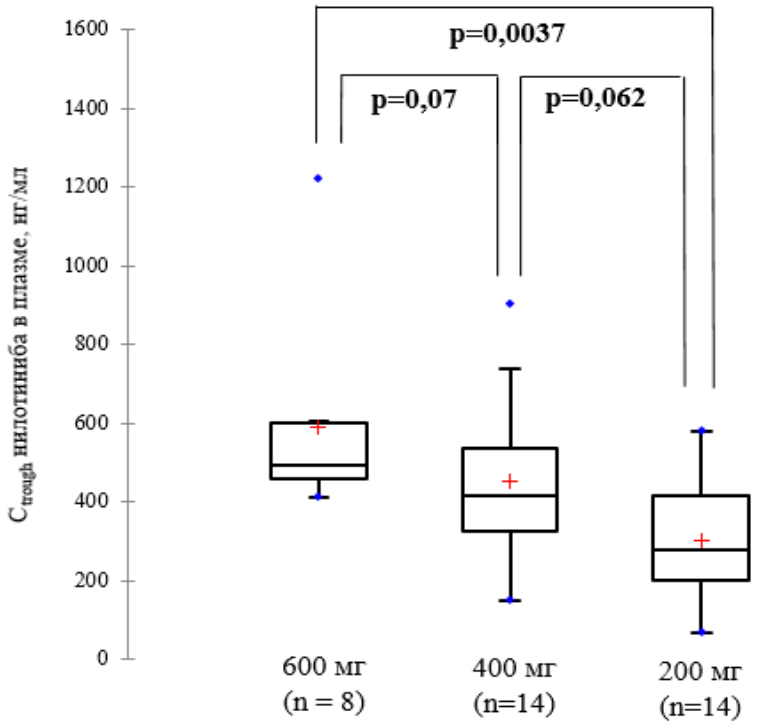


Рисунок 44 – Сравнение C_{trough} нилотиниба в плазме у пациентов с ХМЛ при терапии в стандартных и сниженных дозах.

Статистически значимых различий в значениях C_{max} нилотиниба в плазме при приеме препарата в суточных дозах 400 мг и 200 мг не выявлено (рисунок 45).

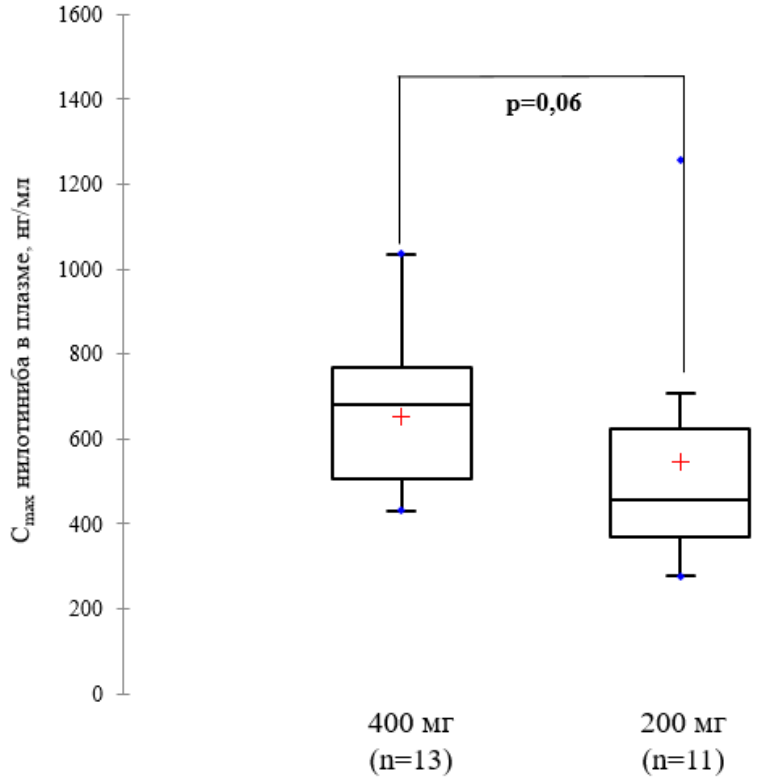


Рисунок 45 – Сравнение C_{max} нилотиниба в плазме у пациентов с ХМЛ при терапии в дозах 400 мг/сут и 200 мг/сут.

Из 20 пациентов, у которых проведен анализ концентрации нилотиниба, 15 были женщины и 5 – мужчины. Ввиду непропорционального соотношения полов, сравнительный анализ плазменных концентраций препарата по половому признаку не выполнялся.

3.10. Связь фармакокинетических показателей ИТК с эффективностью и безопасностью терапии

3.10.1. Взаимосвязь концентрации иматиниба в плазме с потерей глубокого МО4 после снижения дозы

На фоне терапии иматинибом в дозе 300 мг/сут потеря глубокого МО4 была

зафиксирована у 5 пациентов, в том числе у 1 пациента – потеря БМО.

В группе пациентов, у которых была зафиксирована потеря глубокого МО4 на фоне терапии иматинибом в дозе 300 мг/сут, исследование концентрации препарата в плазме было выполнено у 4 из 5 пациентов; в группе пациентов, у которых глубокий МО4 был сохранен – у 55 из 60 пациентов.

В группе пациентов с потерей глубокого МО4 проанализировано 8 образцов плазмы (C_{trough} – 4, C_{max} – 4), в группе больных без потери глубокого МО4 – 104 образца (C_{trough} – 52, C_{max} – 52).

Статистически значимых различий в плазменных концентрациях иматиниба (как C_{trough}, так и C_{max}) при приеме препарата в дозе 300 мг/сут между группами пациентов с потерей и без потери глубокого МО4 не обнаружено: p=0,8 и p=0,3, соответственно (таблица 15).

Таблица 15 – Средние значения C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в дозе 300 мг/сут у пациентов с потерей и без потери глубокого МО4.

	C_{trough} иматиниба 300 мг/сут в плазме, нг/мл	**C_{max} иматиниба 300 мг/сут в плазме, нг/мл**
Пациенты без потери глубокого МО4, **n** образцов	770,8 ± 320 **n=52**	1727,3 ± 596 **n=52**
Пациенты с потерей глубокого МО4, **n** образцов	773,2 ± 452 **n=4**	2138,2 ± 981 **n=4**
Значение p	0,8	0,3

В период терапии иматинибом в дозе 200 мг/сут потеря глубокого МО4 была констатирована у 17 пациентов, в том числе у 4 – потеря БМО.

В группе пациентов, у которых была зафиксирована потеря глубокого МО4 на фоне терапии иматинибом в дозе 200 мг/сут, исследование концентрации препарата в

плазме было выполнено у 16 из 17 пациентов; в группе пациентов, у которых глубокий МО4 был сохранен – у 45 из 50 пациентов.

В группе пациентов с потерей глубокого МО4 проанализировано 28 образцов плазмы (C_{trough} –14, C_{max} – 14), в группе пациентов без потери глубокого МО4 – 84 образца (C_{trough} – 42, C_{max} – 42).

Проведенный анализ продемонстрировал, что у пациентов без потери глубокого МО4 значения C_{trough} и C_{max} при приеме иматиниба в дозе 200 мг/сут были статистически значимо выше, чем у пациентов с утратой глубокого МО4 (таблица 16).

Таблица 16 – Средние значения C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в дозе 200 мг/сут у пациентов с потерей и без потери глубокого МО4.

	C_{trough} иматиниба в плазме, нг/мл	**C_{max} иматиниба в плазме, нг/мл**
Пациенты без потери глубокого МО4, **n** образцов	612,8 ± 304 **n=42**	1306,9 ± 457 **n=42**
Пациенты с потерей глубокого МО4, **n** образцов	432,7 ± 214 **n=14**	1032,4 ± 239 **n=14**
Значение p	**0,02***	**0,01***

* различия достоверны

Для оценки связи концентраций иматиниба с утратой глубокого МО4 был выполнен ROC–анализ. В анализ включили 56 пациентов, у 14 из которых была зарегистрирована утрата глубокого МО4. Для C_{trough} площадь под ROC–кривой составила 0,71 (95% ДИ 0,56–0,85; p=0,0051). При пороговом значении $C_{trough} \leq 445,5$ нг/мл чувствительность составила 78,6%, специфичность – 61,9% (рисунок 46А). Альтернативный порог $C_{trough} \leq 473,7$ нг/мл характеризовался более высокой чувствительностью – 85,7%, но меньшей специфичностью – 54,8%.

Для C_{max} площадь под ROC–кривой составила 0,72 (95% ДИ 0,58–0,86; p=0,0017). Порог $C_{max} \leq 1132$ нг/мл соответствовал максимальному индексу Юдена и обеспечивал чувствительность 92,9% и специфичность 69,1% (рисунок 46Б). Таким образом, в исследуемой группе более низкие значения C_{trough} и C_{max} были связаны с повышенной вероятностью утраты глубокого МО4. При этом значения AUC, близкие к 0,70, указывают на умеренную дискриминационную способность показателей, поэтому выявленные пороги следует рассматривать как ориентировочные и требующие подтверждения в более крупной выборке.

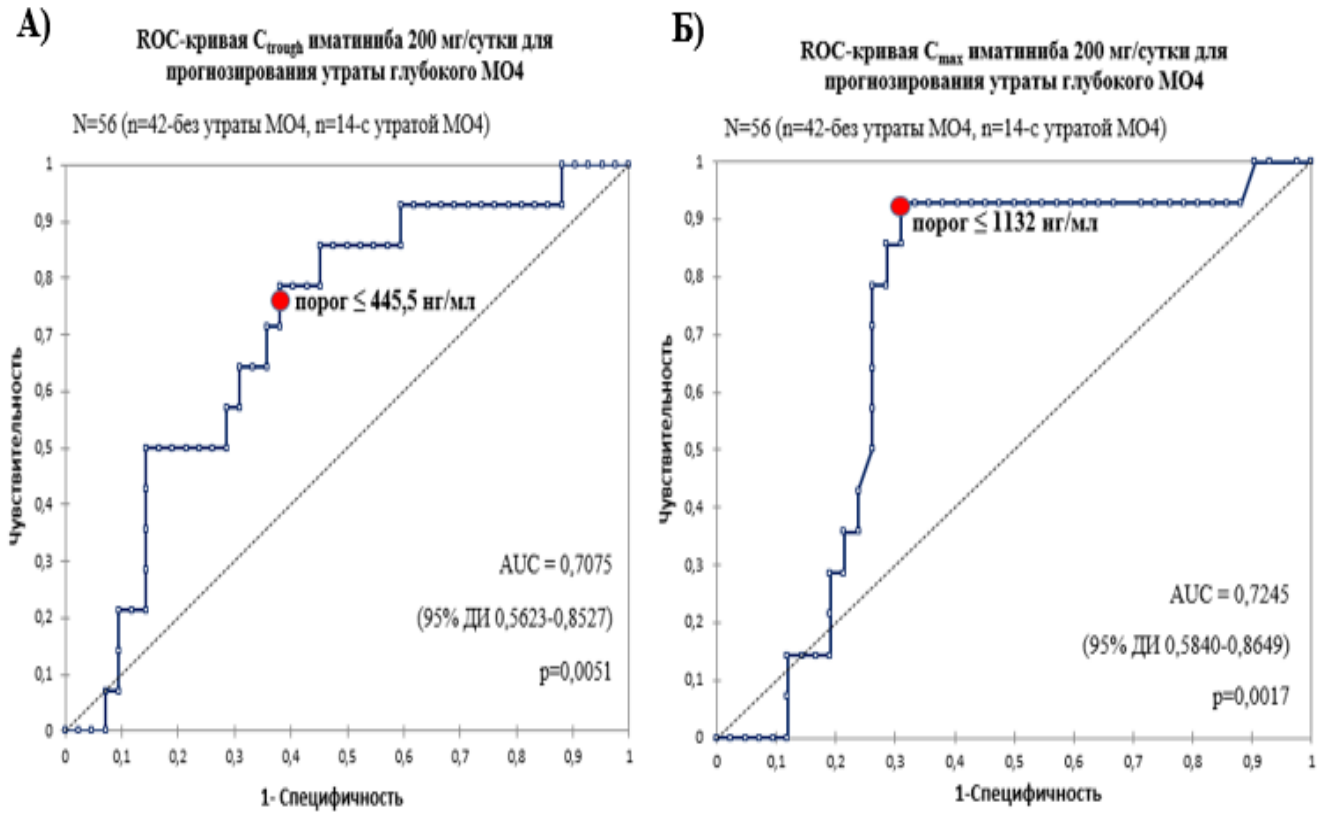


Рисунок 46 – ROC–кривые концентраций иматиниба 200 мг/сут для прогнозирования утраты глубокого МО4.

А – C_{trough}: AUC=0,71; 95% ДИ 0,56–0,85; p=0,0051. Порог ≤445,5 нг/мл: чувствительность 78,6%, специфичность 61,9%.

В – C_{max}: AUC=0,72; 95% ДИ 0,58–0,86; p=0,0017. Порог ≤1132 нг/мл: чувствительность 92,9%, специфичность 69,1%.

3.10.2. Взаимосвязь концентрации нилотиниба в плазме с потерей глубокого МО4 после снижения дозы

В период терапии нилотинибом в дозе 400 мг/сут ни у одного пациента не зарегистрирована потеря ни глубокого МО4, ни БМО.

На фоне терапии нилотинибом в дозе 200 мг/сут потеря глубокого МО4 зафиксирована у двух пациентов; потери БМО не отмечалось ни у одного пациента.

В группе пациентов с потерей глубокого МО4 на фоне терапии нилотинибом в дозе 200 мг/сут анализ концентрации препарата в плазме выполнен у 1 пациента; в группе без потери глубокого МО4 – у 13 из 21 пациента (таблица 17).

У единственного пациента с потерей глубокого МО4 наблюдались более низкие значения как C_{trough}, так и C_{max}, по сравнению со средним значением концентраций в группе пациентов без потери глубокого МО4. Ввиду несоответствия численности групп, сравнение концентраций препарата в плазме между группами не проводилось.

Таблица 17 – Значения C_{trough} и C_{max} нилотиниба в плазме в дозе 200 мг/сут у пациентов с потерей и без потери глубокого МО4.

	C_{trough} нилотиниба в плазме, нг/мл	**C_{max} нилотиниба в плазме, нг/мл**
Пациенты без потери глубокого МО4, **n** образцов	333,8 ± 152 **n=13**	537,1 ± 249 **n=13**
Пациент с потерей глубокого МО4, n образцов	207,8 **n=1**	378,9 **n=1**

3.10.3. Взаимосвязь концентрации иматиниба в плазме с наличием лекарственной токсичности после снижения дозы

При включении в исследование на фоне терапии иматинибом в дозе 400 мг/сут

проявления лекарственной токсичности были у 35 пациентов, в дозе 300 мг/сут – у 3 пациентов, в дозе 200 мг/сут – у 1 пациента.

Исследование C_{trough} иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут было выполнено 50 пациентам: у 31 пациента – с проявлениями лекарственной токсичности, у 19 пациентов – без нее. Суммарно были проанализированы 50 образцов плазмы (50 – C_{trough}).

Среднее значение C_{trough} иматиниба в плазме в дозе 400 мг/сут в группе пациентов с проявлениями лекарственной токсичности составило 1071,8 ± 372 нг/мл, в группе больных без нее – 1016,2 ± 384 нг/мл, различия оказались незначимыми (p=0,74, рисунок 47).

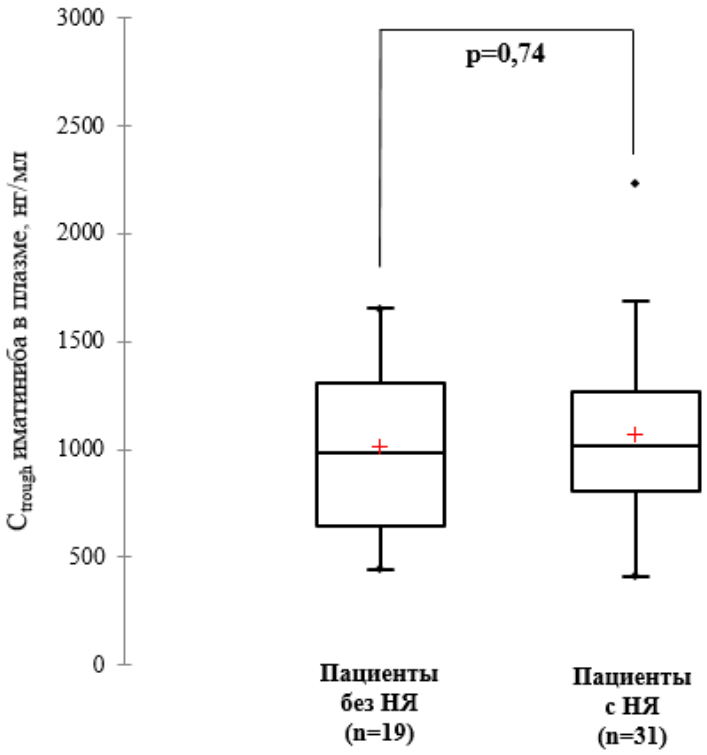


Рисунок 47 – Значения C_{trough} иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут в группе пациентов с НЯ (n=31) и без НЯ (n=19).

Значения C_{trough} иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут были распределены на 4 квартиля (Q): Q1 включал в себя 25% больных (n=13) с самыми низкими значениями C_{trough} иматиниба в плазме (≤ 757,4 нг/мл), Q2–Q3 –

больных (n=24) с значениями C_{trough} иматиниба в плазме на 25% ниже и на 25% выше медианного значения C_{trough} (>757,4 –1293,7 нг/мл) и Q4 включал 25% больных (n=13) с самыми высокими значениями C_{trough} иматиниба в плазме (>1293,7 – 2231 нг/мл).

Доля пациентов с проявлениями лекарственной токсичности была несколько ниже в Q1 и составила 53% против 67% и 62% в Q2–Q3 и Q4, соответственно (рисунок 48).

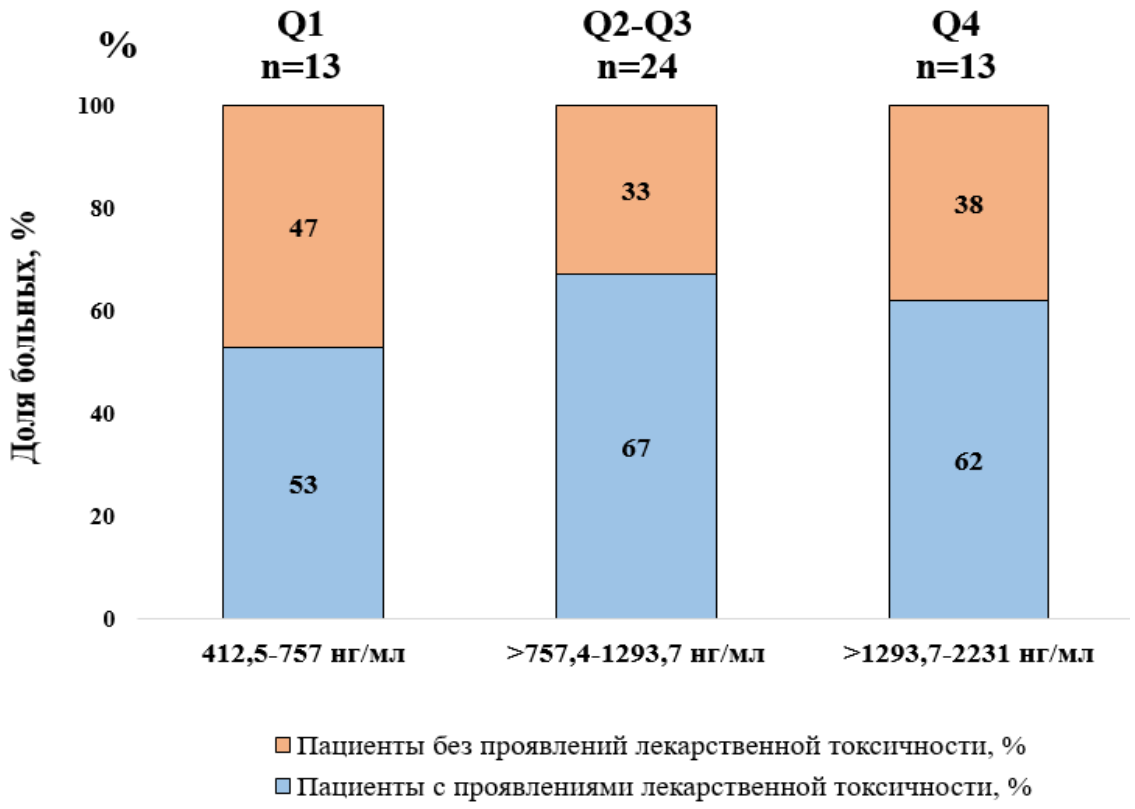


Рисунок 48 – Распределение пациентов с наличием или без НЯ по квартилям (Q1–Q4) в зависимости от значений C_{trough} иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут.

Исследование концентрации иматиниба при приеме препарата в дозе 300 мг/сут было выполнено 56 пациентам, у 15 из них отмечались проявления лекарственной токсичности (в том числе у 2 – с частичным разрешением НЯ после снижения дозы иматиниба до 300 мг/сут) и у 41 пациента проявлений лекарственной токсичности не было. Всего было проанализировано 112 образцов плазмы (56 – C_{trough}, 56 – C_{max}).

Было выявлено, что среднее значение C_{trough} в группе пациентов с проявлениями

лекарственной токсичности при приеме иматиниба в дозе 300 мг/сут было значимо выше, чем в группе пациентов без НЯ: 946,9 ± 388 нг/мл и 724,6 ± 307 нг/мл соответственно (p=0,03, рисунок 49).

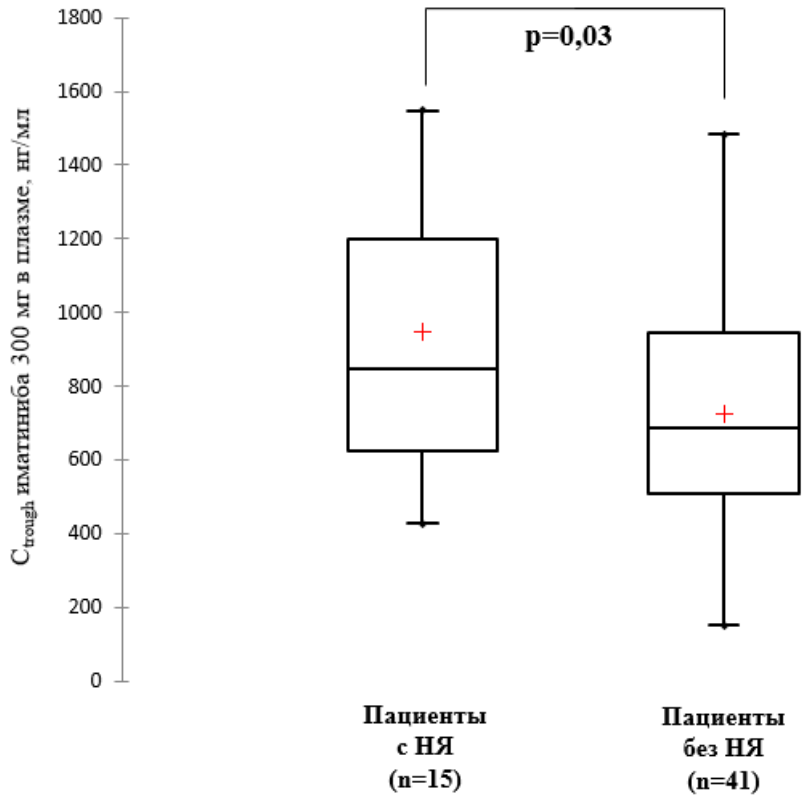


Рисунок 49 – Значения остаточной концентрации иматиниба (C_{trough}) в плазме при приеме препарата в дозе 300 мг/сут у пациентов с нежелательными явлениями (n=15) и без нежелательных явлений (n=41).

Значимых различий в значениях C_{max} иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 300 мг/сут в группе пациентов с НЯ и в группе больных без проявлений лекарственной токсичности обнаружено не было: 1797,9 ± 662 и 1708,6 ± 606, соответственно (p=0,5).

Для оценки связи концентраций иматиниба в дозе 300 мг с наличием НЯ был выполнен ROC–анализ. В анализ были включены 56 пациентов, у 15 из которых отмечалось наличие лекарственной токсичности. ROC–анализ показал, что концентрация C_{trough} обладает умеренной способностью различать пациентов с НЯ и без НЯ: AUC составила 0,6876 (95% ДИ 0,5333–0,8419; p = 0,0172). Оптимальный

порог по индексу Юдена составил ≥1100 нг/мл; при этом чувствительность была 46,7%, специфичность – 90,7%. Таким образом, уровень C_{trough} ≥1100,0 нг/мл характеризовался высокой специфичностью и может рассматриваться как ориентир повышенного риска НЯ, однако его чувствительность была ограниченной. Для C_{max} площадь под ROC–кривой составила AUC = 0,5566 (95% ДИ 0,3829–0,7302; p = 0,5230). Оптимальный порог по индексу Юдена составил ≥1864,0 нг/мл. При данном пороге чувствительность была 53,3%, специфичность – 67,4%. При этом диагностическая способность C_{max} не достигла статистической значимости, поскольку AUC статистически не отличалась от 0,5 (p = 0,5230). Поэтому порог 1864 нг/мл следует рассматривать только как ориентировочный, а не как подтверждённый клинический порог риска НЯ.

Исследование концентрации иматиниба в плазме при приеме препарата в суточной дозе 200 мг было выполнено у 56 больных: у 5 пациентов с проявлениями лекарственной токсичности и у 51 пациента без таковой. Всего было проанализировано 112 образцов плазмы (56 – C_{trough}, 56 – C_{max}).

Было выявлено, среднее значение C_{trough} в группе больных с проявлениями лекарственной токсичности при приеме иматиниба в дозе 200 мг/сут были значимо выше, чем в группе пациентов без НЯ: 883,2 ± 166 нг/мл и 463,3 ± 203 нг/мл, соответственно (p=0,003, рисунок 50).

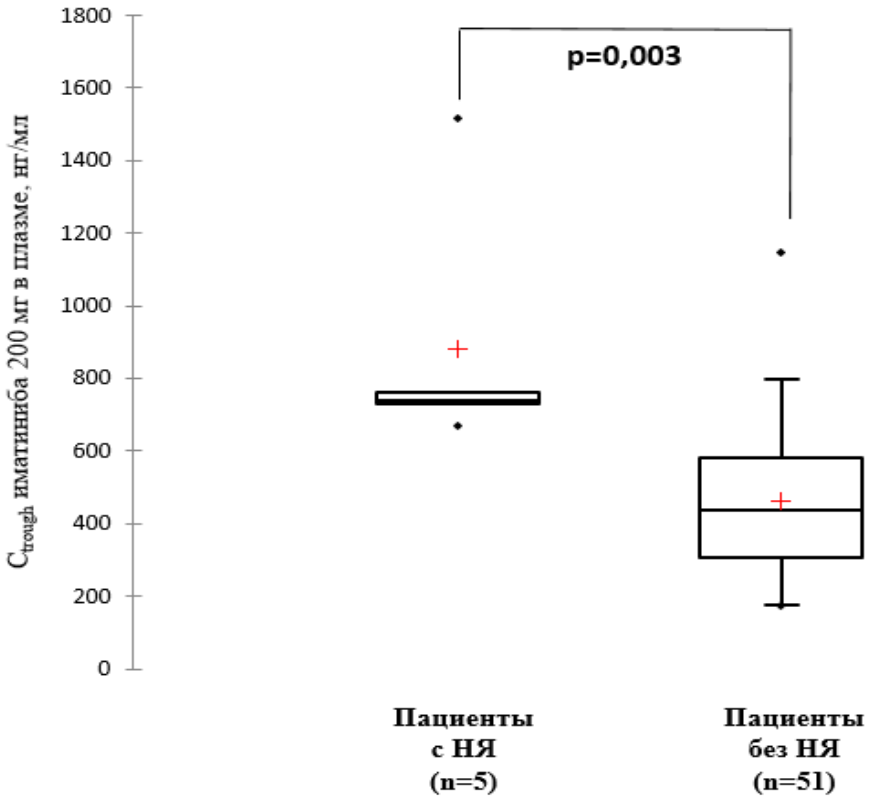


Рисунок 50 – Остаточная концентрация иматиниба (C_{trough}) у пациентов с нежелательными явлениями (n=5) и без нежелательных явлений (n=51) при приёме препарата в дозе 200 мг/сут.

Значимые различия были выявлены также и в C_{max}: в группе пациентов с НЯ среднее значение составило 1634,5 ± 393 нг/мл, в группе пациентов без НЯ – 1056,1 ± 333 нг/мл (p=0,0024, рисунок 51).

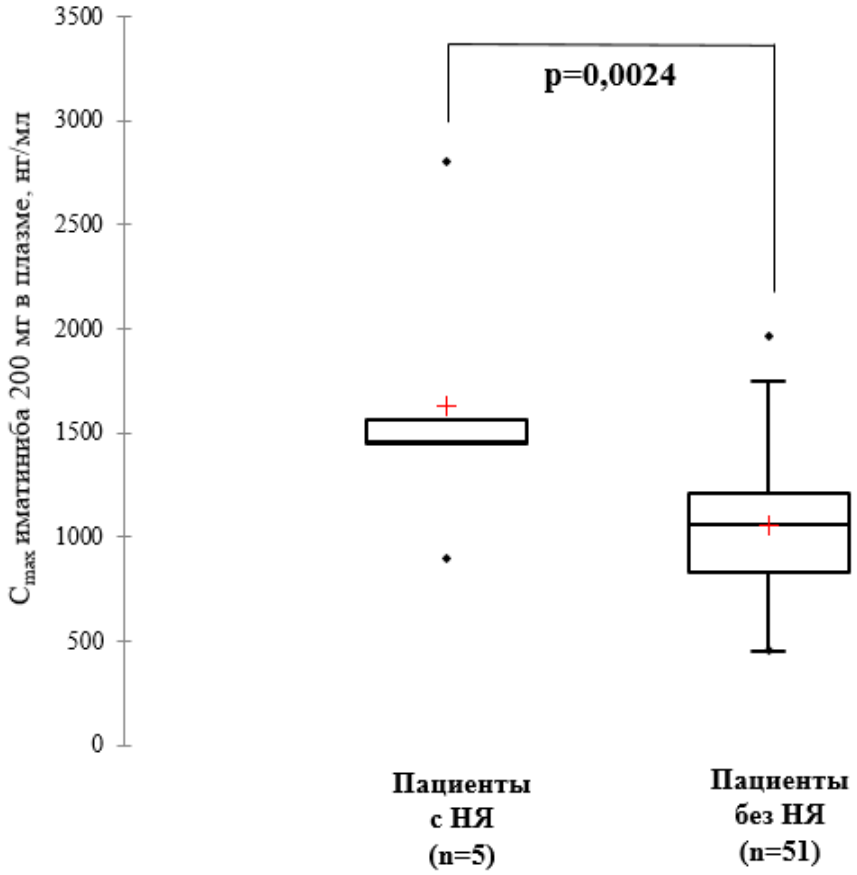


Рисунок 51 – Значения C_{max} иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 200 мг/сут в группе пациентов с НЯ (n=5) и без НЯ (n=51).

Для оценки связи концентраций иматиниба в дозе 200 мг с наличием НЯ был проведен ROC–анализ. В анализ включены 56 пациентов, у 5 пациентов из которых отмечались проявления лекарственной токсичности. Для C_{trough} AUC составила 0,9150 (95% ДИ 0,8671–1,0000; $p < 0,0001$). Оптимальный порог по индексу Юдена – ≥ 670,8 нг/мл. Чувствительность при этом пороге составила 100,0%, специфичность – 87,5%, индекс Юдена – 0,8750 (рисунок 52А).

Для C_{max} AUC составила 0,8150 (95% ДИ 0,5878–1,0000; $p = 0,0066$). Оптимальный порог – ≥ 1450,0 нг/мл. Чувствительность составила 80%, специфичность – 90%, индекс Юдена – 0,7 (рисунок 52Б).

Оба показателя статистически значимо различали пациентов с НЯ и без НЯ. Наибольшую диагностическую способность продемонстрировал показатель C_{trough}.

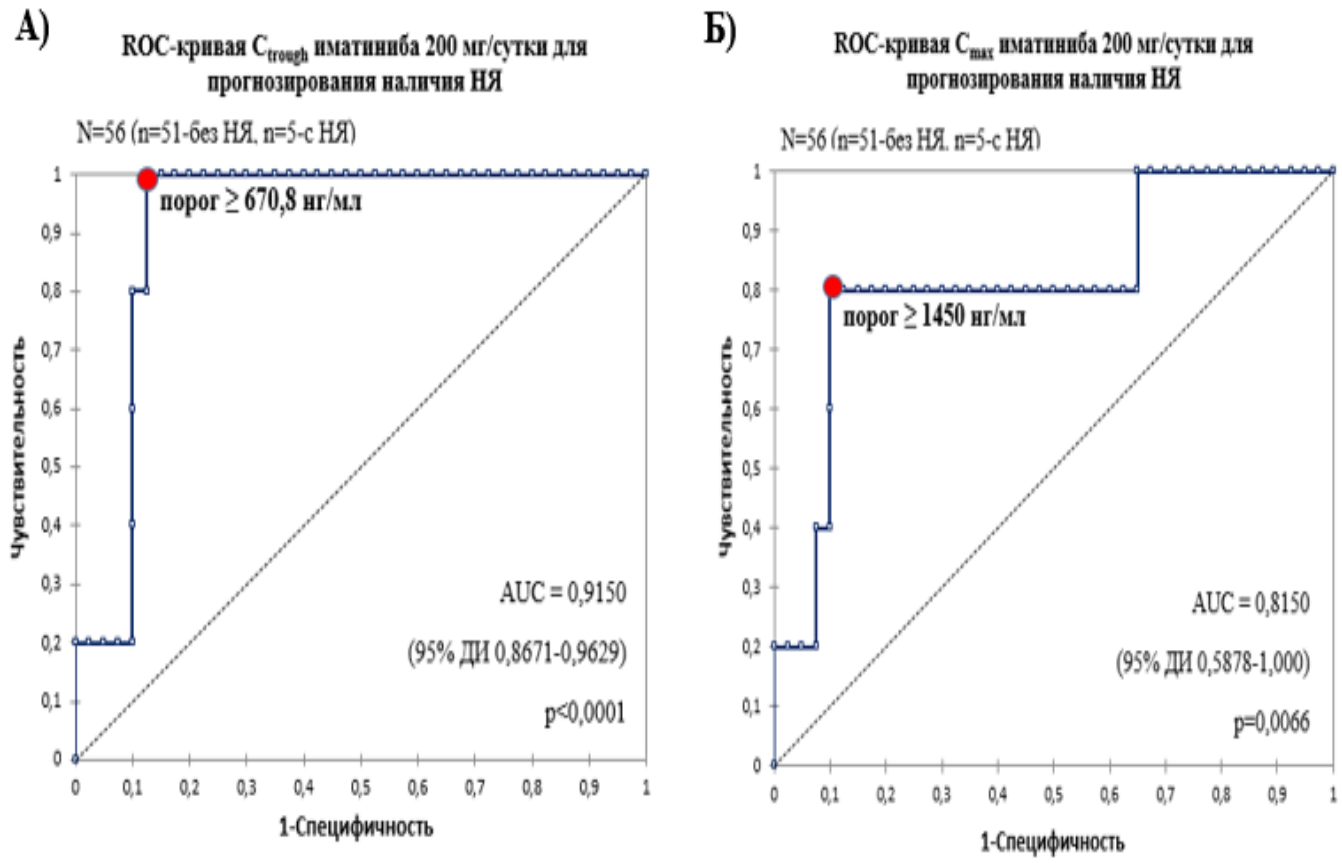


Рисунок 52 – ROC–кривые концентраций иматиниба 200 мг/сут для прогнозирования наличия НЯ.

А – C_{trough}: AUC=0,91; 95% ДИ 0,87–0,96; p<0,0001. Порог ≥ 670,8 нг/мл: чувствительность 100%, специфичность 87,5%.

В – C_{max}: AUC=0,81; 95% ДИ 0,59–1,00; p=0,0066. Порог ≥ 1450 нг/мл: чувствительность 80%, специфичность 90%.

При терапии нилотинибом признаки лекарственной токсичности были отмечены у 3 пациентов, получавших терапию в дозе 800–600 мг/сут, у 4 пациентов – в дозе 400 мг/сут и у 1 пациента – в дозе 200 мг/сут. Определение C_{trough} нилотиниба в плазме выполнено у 2 пациентов, получавших терапию в дозе 600 мг/сут, у 2 пациентов в дозе 400 мг/сут и у 1 пациента в дозе 200 мг/сут.

Сравнительный анализ плазменных концентраций нилотиниба между группами пациентов с признаками лекарственной токсичности и без таковой не проводился ввиду недостаточной выборки пациентов с НЯ.

Глава 4. Обсуждение собственных результатов исследования

Терапия ИТК позволила существенно увеличить продолжительность жизни пациентов с ХМЛ и приблизить ее к показателям общей популяции. Вместе с тем длительное непрерывное лечение может сопровождаться хронической лекарственной токсичностью, снижением качества жизни и значительными затратами на лекарственное обеспечение. В связи с этим персонализация продолжительности и интенсивности терапии у пациентов со стабильным глубоким МО4.5 является одним из актуальных направлений современной терапии ХМЛ.

Настоящее проспективное исследование посвящено оценке двухэтапного снижения дозы ИТК с последующей отменой терапии у пациентов с ХМЛ в ХФ и стабильным глубоким МО4.5.

В исследование были включены 102 пациента с ХМЛ в ХФ, достигших как минимум глубокого МО4.5. Изучались сохранение БМО и глубокого МО4 в период терапии ИТК в сниженных дозах, вероятность сохранения БМО после отмены терапии, восстановление БМО и глубокого МО4.4-5 после возобновления терапии ИТК в сниженных дозах при развитии молекулярного рецидива, динамика лекарственной токсичности после снижения дозы ИТК, синдром отмены и фармакокинетические показатели.

Особенностью когорты было включение пациентов, получавших иматиниб и ИТК2, в том числе с резистентностью к иматинибу, с предшествующей неудачной попыткой отмены терапии, а также пациентов, которым уже проводилась терапия ИТК в сниженных дозах, что повышает клиническую применимость результатов, но ограничивает их прямое сравнение с более строго отобранными когортами [39, 70, 87, 107, 112].

В настоящее исследование включали пациентов с как минимум глубоким МО4.5, тогда как в качестве конечных точек оценивали потерю БМО (МО3) и глубокого МО4. Такой подход был обусловлен тем, что пороговые значения МО3 и

МО4 являются более широко валидированными и менее чувствительными к аналитической вариабельности, чем порог МО4.5.

На момент включения 69 из 102 пациентов (68%) получали иматиниб, 33 пациента (32%) – ИТК2. Двадцать шесть пациентов (25%) были включены в исследование на фоне терапии ИТК в уже сниженных дозах, а у 29 пациентов (28%) имелась как минимум одна неудачная попытка отмены терапии в анамнезе.

Ме длительности терапии ИТК до включения в исследование в общей группе пациентов составила 6,7 лет (3 – 20,6 года), Ме длительности БМО – 5,6 лет (2–15,4 года), Ме длительности глубокого МО4.5 – 3,2 года (1–13,7 года).

Существенным преимуществом исследования является его проспективный характер и заранее определённая последовательность этапов лечения. В отличие от ретроспективной оценки отдельных случаев, такой дизайн позволил последовательно проследить динамику молекулярного ответа при снижении дозы, определить пациентов, сохраняющих ответ, оценить результаты отмены и изучить восстановление ответа после возобновления терапии.

Четыре пациента отказались от включения в исследование из–за удаленного расстояния от места проживания до клинического центра. Более 80% опрошенных пациентов предпочитали поэтапное снижение дозы перед отменой лечения, а более 40% пациентов отметили наличие лекарственной токсичности, отрицательно влияющей на качество жизни. Схожие данные отражены в китайском исследовании [100]. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что поэтапное снижение дозы ИТК может быть психологически более приемлемым для части пациентов, чем одномоментная отмена. Однако прямое сравнение психологической приемлемости стратегий в настоящем исследовании не проводилось.

В нашем исследовании эффективность терапии ИТК в сниженных дозах у пациентов с ХМЛ оценивалась по доле больных, сохраняющих БМО и глубокий МО4 в этой фазе. На первый этап фазы наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах были включены 76 пациентов. На второй этап перешли 90 больных: 73 пациента

с первого этапа и 17 пациентов были включены непосредственно сразу на второй этап.

На первом этапе фазы наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах БМО, глубокий МО4 и МО4.5 сохранялись более, чем у 98% и 93% пациентов, соответственно; на втором этапе – более, чем у 93% и 83% пациентов, соответственно. Всего за период наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах потеря БМО была зафиксирована у 5 пациентов, потеря глубокого МО4 – у 17 пациентов. Потеря БМО в течение всего периода наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах наблюдалась только у пациентов, получавших иматиниб; среди пациентов, получавших ИТК2, случаев потери БМО не зарегистрировано.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у тщательно отобранных пациентов со стабильным глубоким МО4.5 двухэтапное снижение дозы ИТК сопровождалось сохранением БМО и глубокого МО4 у большинства пациентов и отсутствием прогрессирования заболевания в период наблюдения. Эти результаты согласуются с данными ряда зарубежных исследований, где также была продемонстрирована высокая частота сохранения БМО в период терапии ИТК в сниженных дозах [39, 40, 65, 68, 107, 112].

Пациентам с потерей БМО при терапии ИТК в сниженных дозах сразу после констатации молекулярного рецидива осуществлялось повышение дозы препарата до предыдущего уровня. У всех пациентов (n=5) БМО был восстановлен в течение 3 месяцев после повышения дозы ИТК. Глубокий МО4.5 также был достигнут у всех больных: Me времени до восстановления глубокого МО4.5 составила 6 месяцев (3–39 месяцев).

Различная терапевтическая тактика в отношении пациентов с потерей глубокого МО4 в период терапии ИТК в сниженных дозах в нашем исследовании была обусловлена отсутствием в литературных источниках унифицированных подходов к наблюдению данной группы пациентов. Учитывая, что длительно сохраняющийся уровень химерного транскрипта *BCR::ABL1* в диапазоне от 0,01% до 0,1% обычно не рассматривается как непосредственное основание для возобновления терапии, хотя требует динамического наблюдения [44, 76], в нашем исследовании

исходно не был установлен строгий срок наблюдения за пациентами с потерей глубокого МО4 в период терапии ИТК в сниженных дозах. Тактика терапии подбиралась индивидуально, с учетом возраста и коморбидности пациента, наличия лекарственной токсичности на предшествующей дозе ИТК и желания самого пациента.

У 9 из 17 пациентов (53%) с потерей глубокого МО4 отмечалось спонтанное восстановление глубокого МО4.5 без повышения дозы ИТК. У остальных 8 пациентов (47%) восстановление глубокого МО4.5 было отмечено после увеличения дозы ИТК. Таким образом, после потери глубокого МО4 в период терапии ИТК в сниженных дозах может быть оправдана наблюдательная тактика, однако при отсутствии восстановления глубокого МО4.5 в течение длительного времени или при желании пациента на любом сроке наблюдения, необходимо рассмотреть повышение дозы ИТК до предыдущего уровня. В случае, если пациенту в перспективе планируется отмена лечения, то повышение дозы ИТК с целью более быстрого восстановления глубокого МО4.5 целесообразно осуществить как можно раньше.

При анализе влияния длительности глубокого МО4.5 перед включением в исследование на сохранение глубокого МО4 в период терапии ИТК в сниженных дозах были выявлены значимые различия: в группе пациентов без потери глубокого МО4 Me длительности глубокого МО4.5 составила 2,4 года, в группе пациентов с потерей глубокого МО4 – 1,6 лет (p=0,04). Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых длительность глубокого МО4–4.5 рассматривалась как один из наиболее важных прогностических факторов успешного снижения дозы ИТК [40].

По данным ROC-анализа, длительность глубокого МО4.5 до снижения дозы ИТК была связана с вероятностью сохранения глубокого МО4. Площадь под кривой (AUC) составила 0,6726, что указывает на умеренную прогностическую способность показателя. Оптимальным порогом было значение 22 месяца: при длительности глубокого МО4.5 $\leq$ 22 месяцев чувствительность составила 71,43%, специфичность – 64,81%. Таким образом, более длительный стабильный глубокий МО4.5 может рассматриваться как благоприятный фактор при планировании снижения дозы ИТК.

Однако порог 22 месяца имеет ориентировочное значение и не должен использоваться изолировано; решение о снижении дозы ИТК должно приниматься с учетом совокупности клинических и молекулярных факторов.

Стоит отдельно отметить, что в нашем исследовании потерю БМО и глубокого МО4 определяли по однократному повышению уровня химерного транскрипта *BCR::ABL1* выше соответствующего порога, а не по двум классически применяемым последовательным измерениям [8, 70]. Это было связано с тем, что в исследование были включены пациенты со стабильным глубоким МО4.5 без флюктуаций транскрипта в течение длительного периода времени. При этом условии даже однократное повышение уровня *BCR::ABL1* за пределы глубокого МО4 или БМО рассматривалось как клинически значимое событие. При этом, мы подчеркиваем, что данный подход может несколько увеличивать долю пациентов с потерей БМО и глубокого МО4. Это необходимо учитывать при сопоставлении результатов с международными исследованиями.

Отмена ИТК после наблюдения на фоне терапии в сниженных дозах была выполнена у 74 пациентов: 65 пациентов перешли в фазу наблюдения без терапии со 2–го этапа и 9 пациентов были включены сразу непосредственно в фазу отмены. Молекулярный рецидив был зарегистрирован у 38 больных (51%). В первые 3 месяца наблюдения после отмены терапии были зарегистрированы 65,8% случаев развития молекулярного рецидива (n=25/38), что подтверждает необходимость более частого молекулярного мониторинга в первые месяцы после отмены лечения. Выживаемость без потери БМО через 12, 24 и 36 месяцев после отмены терапии составила 54%, 47% и 47%, соответственно.

Для оценки результатов настоящего исследования в контексте опубликованных данных, был проведен сравнительный анализ работ, посвященных снижению дозы ИТК с последующей отменой терапии (рисунок 53). В сравнение включены исследования, различающиеся по схемам снижения дозы ИТК, критериям отбора пациентов, исходным клиническим характеристикам пациентов.

Исследование	ИТК	Схема	Критерии	Me терапии ИТК и глубокого МО	Резист. к иматинибу в анамнезе	Выживаемость без потери БМО через 24 мес. в общей группе пациентов, %	Выживаемость без потери БМО через 24 мес. у пациентов с первой и повторной отменой терапии, %	Возобновление терапии ИТК при потере БМО после отмены лечения
DESTINY (Clark, 2017) n=174	иматиниб, нилотиниб, дазатиниб	одноэтапная де-эскалация	ИТК ≥ 3 года БМО ≥ 1 год MO4 ≥ 1 год	6,9 лет / нет данных	нет	72%	н/д	в станд. дозах
READIT-2020 n=102	**иматиниб + все ИТК2**	**двухэтапная де-эскалация**	**ИТК ≥ 3 года MO4.5 ≥ 1 год**	**6,7 лет / 3,2 года**	**да**	**47%**	**53% и 35%**	**в сниж.дозах**
HALF (Žáčková et al.), 2021 n=207	иматиниб, нилотиниб, дазатиниб	двухэтапная де-эскалация	ИТК ≥ 4 года MO4 ≥ 2 года	9,8 лет / 7,3 лет	нет	71%	н/д	в станд. дозах
Chen et al., 2023 n=27	иматиниб, нилотиниб, дазатиниб	одномоментная отмена	ИТК ≥ 3 года MO4 ≥ 2 года	6,8 лет / 5,1 лет	да	55,8%	н/д	в станд. дозах
DES-CML (Murbach, 2024) n=41	иматиниб + все ИТК2	одноэтапная де-эскалация	ИТК ≥ 3 года MO4.5 ≥ 2 года	12 лет / 10,2 лет	нет	66%	71% и 0 % (n=4)	в станд. дозах
DANTE (Iurlo, 2025) n=107	нилотиниб	одноэтапная де-эскалация	ИТК ≥ 3 года MO4 ≥ 1 год	5,5 лет / 1 год	нет	71,1%	н/д	в станд. дозах

Примечание: н/д — данные не представлены в публикации; ИТК — ингибитор тирозинкиназы; БМО — большой молекулярный ответ; MO4 — молекулярный ответ уровня 10^{-4}; MO4.5 — молекулярный ответ уровня $10^{-4.5}$; РБЛ — ремиссия без лечения.

Рисунок 53 – Сравнительная характеристика исследований по снижению дозы ИТК с последующей отменой терапии у пациентов с ХМЛ.

Полученные данные сопоставимы с результатами ряда исследований по одномоментной отмене терапии [8, 43, 44, 56, 63, 76]. В то же время в исследованиях DESTINY, DES-CML и DANTE показатель выживаемости без потери БМО после отмены терапии был выше – около 70%-[39, 70, 71, 112]. В китайском рандомизированном исследовании, напротив, не было выявлено значимых различий в выживаемости без потери БМО через 24 месяца после отмены терапии между группами пациентов, получавших ИТК в сниженных дозах и в стандартных дозах перед прекращением лечения (55,8% и 66,7%, p=0,3) [107]. Межисследовательские различия могут быть связаны с различными критериями включения, длительностью глубокого МО4 и МО4.5, соотношением пациентов на фоне терапии иматинибом и ИТК2, долей пациентов с предыдущей неудачей отмены и определением молекулярного рецидива. В настоящем исследовании потеря БМО определялась по одному измерению, что потенциально могло увеличить число зарегистрированных событий по сравнению с протоколами, требующими подтверждения двумя последовательными анализами.

При оценке выживаемости без потери БМО после отмены терапии ИТК не было выявлено значимых различий между группами пациентов с первой и повторной попыткой отмены лечения. Вероятно, это связано с тем, что этап наблюдения на фоне терапии сниженными дозами ИТК способствует селекции пациентов и позволяет сформировать когорту больных, наиболее предрасположенных к наблюдению без терапии. В исследовании DES–CML также были представлены пациенты с повторной попыткой отмены терапии, однако их численность была крайне небольшой – всего 4 человека [71]. В этой подгруппе выживаемость без потери БМО через 24 месяца составила 0%, поэтому данный результат следует рассматривать лишь как описательное наблюдение, не позволяющее делать выводы о допустимости повторной отмены терапии.

Одной из задач исследования было изучение факторов, влияющих на сохранение БМО после отмены лечения. Анализ факторов проводился только в группе пациентов с первой отменой терапии ИТК.

В группе пациентов с первой отменой лечения (n=54) исследовались следующие факторы – пол, возраст, группа риска ELTS, терапия при включении в исследование (иматиниб/ИТК2), наличие в анамнезе резистентности к иматинибу, общая длительность терапии ИТК, длительность глубокого МО4.5 и длительность терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой. В настоящей выборке статистически значимых ассоциаций с выживаемостью без потери БМО выявить не удалось; это не исключает наличия прогностического значения указанных факторов и может быть связано с ограниченной мощностью анализа.

Вероятным объяснением отсутствия выявленных факторов, достоверно влияющих на выживаемость без потери БМО, является эффект селекции на этапе наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах: примерно треть исходно включенных пациентов не перешли к последующему этапу протокола вследствие потери БМО, глубокого МО4 или МО4.5, несоответствия условиям отмены, наступления беременности, отказа от прекращения терапии ИТК.

В ряде зарубежных исследований группа риска по шкале Sokal и наличие резистентности к терапии иматинибом в анамнезе являлись значимыми факторами, влияющими на показатель выживаемости без потери БМО после отмены ИТК [82, 107]. В DESTINY значимыми факторами, влияющими на показатель выживаемости без потери БМО, были длительность терапии ИТК и глубина МО перед включением в исследование (МО4 против БМО; МО4.5 против МО4) [39, 70]. В работе Y. Chen предикторами сохранения БМО также были длительность терапии ИТК и длительность глубокого МО4.5 [107].

В настоящем исследовании впервые был применен подход, заключающийся в возобновлении терапии ИТК в сниженных дозах после развития молекулярного рецидива в период наблюдения без терапии. Терапия ИТК в сниженных дозах 2–го этапа (иматиниб 200 мг/сут, нилотиниб 200 мг/сут, дазатиниб 25 мг/сут, бозутиниб 200 мг/сут) была возобновлена всем 38 пациентам с потерей БМО.

БМО был восстановлен у всех пациентов. Ме времени до восстановления БМО после возобновления терапии составила 3 месяца (3–7,5 месяцев). Кумулятивная частота восстановления БМО через 6 и 7,5 месяцев после возобновления терапии

составила 78% и 100%. Повышение дозы ИТК до 1–го этапа потребовалось 11 пациентам.

Кумулятивная частота восстановления глубокого МО4 и МО4.5 через 12 месяцев составила 92% и 79%. Важно отметить, что глубокий МО4 и МО4.5 был восстановлен у всех пациентов к 24–му и 28–му месяцу наблюдения, соответственно. Полученные данные сопоставимы с результатами других исследований [9, 39, 40, 70, 82, 107], однако во всех вышеуказанных исследованиях при развитии молекулярного рецидива после отмены ИТК, лечение возобновляли в стандартных дозах. Эти результаты имеют существенное практическое значение: у пациентов с небольшой массой опухоли и своевременным возобновлением терапии восстановление МО возможно даже при применении сниженных доз ИТК. Однако, несмотря на эффективность данного подхода, важным условием его применения является проведение регулярного молекулярно–генетического мониторинга с целью своевременного возобновления лечения или повышения дозы ИТК при отсутствии достижения БМО на контрольные сроки.

Учитывая, что в рамках нашего исследования 97,1% пациентов (n=99) продолжили наблюдение на фоне терапии ИТК в сниженных дозах или без лечения, был произведен расчет среднесуточной дозы каждого из ИТК (на одного пациента) как на момент включения в исследование, так и на момент проведения анализа. В зависимости от применяемого препарата разница в среднесуточной дозе составила от 46,7% до 73,1%. Полученные данные указывают на потенциальное снижение прямых лекарственных затрат. Полноценная оценка фармакоэкономической эффективности, включая стоимость препаратов, мониторинга, лечения НЯ и медицинских визитов, в настоящем исследовании не проводилась.

Нежелательные явления 1–2 степени наблюдались у 47% пациентов (n=48), что соответствует реальной клинической популяции пациентов с ХМЛ, получавших длительную терапию ИТК [54, 74, 77]. Спектр лекарственной токсичности представлен на рисунке 36 и соответствовал каждому из применяемых ИТК [2, 13, 19, 20, 21, 74].

В результате снижения дозы ИТК у подавляющего большинства пациентов был

отмечен полный регресс или значительное уменьшение проявлений лекарственной токсичности. Так, после снижения дозы иматиниба с 400 мг/сут до 300 мг/сут доля пациентов с проявлениями лекарственной токсичности уменьшилась с 56,4% до 20%, при этом у 3% больных отмечалось частичное разрешение НЯ. После редукции дозы иматиниба до 200 мг/сут доля пациентов с НЯ снизилась до 7,8%. Аналогично, после снижения дозы нилотиниба с 800–600 мг/сут до 200 мг/сут доля пациентов с проявлениями лекарственной токсичности уменьшилась с 33% до 4,3%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение дозы ИТК в исследуемой когорте сопровождалось уменьшением частоты и выраженности НЯ при сохранении МО у большинства пациентов. Это позволяет рассматривать поэтапно снижение дозы ИТК как один из вариантов коррекции лекарственной токсичности у пациентов со стабильным МО, наряду со сменой препарата, временной отменой терапии и другими предусмотренными клиническими подходами.

Частота развития синдрома отмены в нашей когорте после прекращения терапии составила 20% (n=15/74), что несколько ниже, чем в ряде исследовательских работ по наблюдению пациентов без лечения [8, 49, 101, 111, 112]. В работе Y. Chen и соавт. частота развития синдрома отмены составила 7% [107]. При этом в исследовании DESTINY частота развития данного осложнения оказалась сопоставима с результатами нашего исследования – 21% [39].

В нашем исследовании не было зарегистрировано случаев развития синдрома отмены в период терапии ИТК в сниженных дозах. При этом, по данным двух китайских проспективных исследований, частота развития синдрома отмены на фоне терапии ИТК в сниженных дозах составила от 3 до 19% [40, 107].

Клинические проявления синдрома отмены соответствовали описанным в литературе [8, 100]. Не было отмечено случаев развития кожного зуда, который в некоторых исследованиях также расценивается как проявление данного осложнения [88].

В течение периода наблюдения синдром отмены полностью регрессировал у 80% пациентов (n=12): у 8 пациентов – спонтанно в период наблюдения без терапии, у 4 пациентов – после возобновления терапии ИТК в сниженных дозах: по причине

развития молекулярного рецидива (n=2) и в связи с выраженным суставным болевым синдромом, не купировавшийся на фоне приема НПВС (n=2).

В литературе имеются данные об эффективности возобновления терапии ИТК для купирования синдрома отмены. Вместе с тем в опубликованных исследованиях возобновление лечения ИТК выполняли в стандартных дозах [44, 49, 70, 76, 111]. В настоящем исследовании терапия ИТК в сниженных дозах второго этапа была возобновлена у двух пациентов с сохраняющимся болевым синдромом при отсутствии потери БМО. После возобновления терапии в обоих случаях отмечен полный регресс болевого синдрома. Полученные наблюдения позволяют предположить, что возобновление терапии ИТК в сниженной дозе может быть эффективным способом купирования синдрома отмены у отдельных пациентов. Однако ввиду единичности наблюдений данный подход требует дальнейшего изучения. Его применение может обсуждаться индивидуально, в частности у пациентов с противопоказаниями к назначению НПВС и системных ГКС, либо при недостаточной эффективности симптоматической терапии.

При анализе факторов, ассоциированных с развитием синдрома отмены, выявлено единственное значимое различие между группами: пациенты без развития синдрома отмены имели более длительный период терапии ИТК в сниженных дозах перед прекращением лечения (p=0,04). Нельзя исключить активацию феномена постепенной адаптации организма к сниженной экспозиции препарата. Более продолжительное воздействие ИТК в сниженных дозах, вероятно, может способствовать постепенной перестройке регуляторных механизмов (включая иммунологические адаптации и метаболические процессы), уменьшая вероятность развития болевого синдрома после полной отмены терапии.

Отсутствие значимого влияния возраста, пола, ИМТ, длительности терапии ИТК и группы риска ELTS согласуется с множеством опубликованных данных, где предикторы синдрома отмены остаются противоречивыми. В то же время в исследовании А.Н. Петровой были установлены как значимые факторы – длительность терапии ИТК перед отменой лечения и более старший возраст пациентов на момент прекращения терапии [8]. Это подчёркивает многофакторную

природу явления и возможную роль индивидуальных иммунологических и нейровоспалительных механизмов. В единичных опубликованных работах по наблюдению больных на фоне терапии ИТК в сниженных дозах с последующей отменой лечения анализ факторов, влияющих на развитие синдрома отмены, не проводился.

В рамках фармакокинетического анализа исследовались остаточная концентрация (C_{trough}) и максимальная концентрация (C_{max}) иматиниба и нилотиниба на фоне терапии стандартными и сниженными дозами, связи концентрации иматиниба с клинико–антропометрическими характеристиками, сохранением глубокого МО4 и наличием лекарственной токсичности.

Следует учитывать, что имеющиеся опубликованные литературные фармакокинетические данные об иматинибе и нилотинибе получены у пациентов, участвовавших в исследованиях начальных фаз клинических испытаний или получавших стандартные дозы препаратов [29, 92]. Также имеются сообщения о влиянии концентрации этих препаратов в плазме на достижение терапевтического ответа (БМО, ПЦО) у первичных больных ХМЛ [6, 45, 66]. Что касается влияния концентрации иматиниба в плазме на развитие лекарственной токсичности у больных ХМЛ, данные в настоящее время остаются противоречивыми [66].

Снижение дозы иматиниба сопровождалось уменьшением C_{trough} и C_{max}, что согласуется с данными фармакокинетических исследований I/II фазы, демонстрирующих дозозависимое снижение экспозиции при снижении дозы препарата [92]. Это может быть важно для интерпретации клинических исходов: сохранение глубокого МО4 у большинства пациентов в период терапии иматинибом в дозе 300 мг и 200 мг/сут происходило в условиях существенно более низких плазменных концентраций препарата.

В настоящем исследовании выявлены отдельные ассоциации концентраций иматиниба с возрастом, площадью поверхности тела и полом пациентов. На фоне терапии иматинибом 400 мг/сут в группе пациентов женского пола C_{trough} была значимо выше, чем в группе мужчин. Наиболее выраженной оказалась связь возраста с концентрацией при дозе 200 мг/сут: для C_{trough} ρ=0,427 (p=0,001), для C_{max} ρ=0,328

(p=0,017). После учёта множественных сравнений именно ассоциация возраста с C_{trough} при дозе 200 мг/сут сохраняла наибольшую статистическую устойчивость.

Выявленные закономерности могут быть связаны с возрастными изменениями клиренса, активностью ферментов метаболизма и транспортеров, а также с различиями в составе тела и сопутствующей терапии. Более высокие концентрации у женщин при дозе 400 мг/сут могут отражать особенности распределения и метаболизма препарата.

При оценке связи концентрации иматиниба с сохранением глубокого МО4, наиболее значимые фармакокинетические результаты получены при терапии препаратом в дозе 200 мг/сут: у пациентов с сохранением глубокого МО4 значения C_{trough} и C_{max} были выше, чем у пациентов с его потерей: C_{trough} - 612,8 ± 304 против 432,7 ± 214 нг/мл (p=0,02) и C_{max} - 1306,9 ± 457 против 1032,4 ± 239 нг/мл (p=0,01) соответственно. При терапии иматинибом в дозе 300 мг/сут таких различий выявлено не было. Вероятным объяснением является крайне малое число пациентов с потерей глубокого МО4 в данной подгруппе: фармакокинетический анализ был выполнен у 4 из 5 пациентов с потерей ответа, в связи с чем отсутствие статистической связи в данной группе не следует трактовать как доказательство отсутствия влияния экспозиции. ROC–анализ при дозе 200 мг/сут показал умеренную способность Ct_{rough} и C_{max} различать пациентов с сохранением и утратой МО4: AUC составила 0,71 и 0,72, соответственно. Ориентировочные пороги составили ≤445,5 нг/мл и ≤1132 нг/мл для C_{trough} и C_{max} соответственно. Эти значения не следует рассматривать как валидированные клинические границы; они требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

Важно, что большинство пациентов сохраняли глубокий МО4 даже при концентрациях ниже предложенных пороговых значений. Следовательно, концентрация препарата является лишь одним из факторов, определяющих сохранение ответа; значение также имеют длительность предшествующей терапии, глубина и стабильность МО4.5, биологические особенности лейкозного клона, приверженность лечению и индивидуальная чувствительность к ингибированию *BCR::ABL1*.

Связь экспозиции иматиниба с токсичностью различалась в зависимости от дозы. При дозе 400 мг/сут статистически значимых различий C_{trough} между пациентами с НЯ и без них не выявлено. Доля пациентов с токсичностью также не демонстрировала последовательного увеличения C_{trough} от первого к четвёртому квартилю концентраций, что указывает на сложный, не только дозозависимый характер лекарственной переносимости при терапии иматинибом в стандартной дозе.

При дозе 300 мг/сут C_{trough} была выше у пациентов с токсичностью: 946,9 ± 388 против 724,6 ± 307 нг/мл (p=0,03). Для C_{max} различий не выявлено. ROC–анализ показал умеренную способность C_{trough} различать пациентов с токсичностью и без неё (AUC=0,688).

Наиболее выраженная связь выявлена при дозе 200 мг/сут: у пациентов с токсичностью C_{trough} составила 883,2 ± 166 нг/мл против 463,3 ± 203 нг/мл у пациентов без токсичности (p=0,003), а C_{max} – 1634,5 ± 393 против 1056,1 ± 333 нг/мл (p=0,0024). По данным ROC–анализа ориентировочные пороги составили ≥670,8 нг/мл и ≥1450 нг/мл для C_{trough} и C_{max} соответственно (AUC=0,915 и 0,815 соответственно). Важно отметить, что в группе с токсичностью было всего 5 пациентов, вследствие чего оценки AUC и порогов могут быть нестабильными и зависеть от единичных наблюдений.

В совокупности результаты позволяют предположить, что после снижения дозы до 200 мг/сут индивидуальная фармакокинетическая вариабельность может иметь существенное значение. У одних пациентов более высокая экспозиция обеспечивает сохранение глубокого МО4, но сопровождается токсичностью, тогда как у других низкая экспозиция может повышать вероятность утраты ответа.

Для нилотиниба статистически значимых различий C_{trough} между дозами 600, 400 и 200 мг/сут не выявлено; различия в C_{max} нилотиниба между дозами 400 и 200 мг/сут также отсутствовали. В одном из зарубежных исследований было показано, что C_{max} нилотиниба в плазме оставалась стабильной при терапии препаратом в суточных дозах в диапазоне от 400 мг до 1200 мг [29]. Это может объясняться высокой межиндивидуальной вариабельностью, а также влиянием приема пищи на абсорбцию препарата.

Оценка связи концентрации нилотиниба с потерей глубокого МО4 и наличием токсичности была ограничена малым числом пациентов и образцов, в связи с чем полученные данные носят исключительно описательный характер и не позволяют определить пороговые значения риска.

Фармакокинетические результаты настоящего исследования дополняют клинические данные и подтверждают, что снижение дозы ИТК сопровождается существенным уменьшением экспозиции препарата, но не обязательно приводит к утрате МО. Для иматиниба в дозе 200 мг/сут более низкие значения C_{trough} и C_{max} ассоциировались с утратой глубокого МО4, тогда как более высокая экспозиция была связана с наличием НЯ. Это может указывать на возможность существования индивидуального диапазона экспозиции, однако данная гипотеза требует проверки в более крупных исследованиях.

Наиболее перспективным практическим направлением является не применение единого порога концентрации, а комплексная оценка пациента, включающая глубину и длительность МО, динамику *BCR::ABL1*, лекарственную токсичность, сопутствующие заболевания, приверженность и фармакокинетические показатели. Полученные в работе пороги C_{trough} и C_{max} следует рассматривать как предварительные ориентиры для последующей валидации.

Таким образом, данная часть исследования имеет важное значение для развития персонализированной стратегии снижения дозы ИТК. Она показывает, что терапевтический лекарственный мониторинг потенциально может помочь выявлять пациентов с недостаточной экспозицией, имеющих повышенный риск потери глубокого МО, а также больных с избыточной экспозицией и повышенной вероятностью токсичности. Для подтверждения этой концепции необходимы проспективные исследования с большей выборкой, фармакокинетико–фармакодинамическим моделированием и внешней валидацией предложенных пороговых значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данного проспективного исследования на группе из 102 пациентов с ХМЛ была продемонстрирована безопасность и эффективность наблюдения больных с длительным стабильным глубоким МО4.5 на фоне терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения, а также безопасность возобновления терапии ИТК в сниженных дозах после развития молекулярного рецидива в период наблюдения без лечения.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения данного подхода в том числе у пациентов с наличием резистентности к иматинибу или неудачной попыткой отмены терапии ИТК в анамнезе. Ключевым условием безопасного наблюдения пациентов является выполнение регулярного молекулярно–генетического мониторинга с целью своевременного выявления потери МО и принятия решения о возобновлении терапии или коррекции дозы ИТК.

Важным преимуществом является возможность купирования проявлений хронической лекарственной токсичности, возникающей при терапии ИТК в стандартных дозах. В рамках исследования не зарегистрировано случаев развития синдрома отмены в период терапии ИТК в сниженных дозах, а частота его возникновения после прекращения лечения оказалась несколько ниже по сравнению с результатами исследований по одномоментной отмене лечения.

Наблюдение пациентов на фоне терапии ИТК в сниженных дозах, способствует персонализации лечения и подбору оптимальной дозы ИТК, обеспечивающей максимальную эффективность при минимальной токсичности. Это особенно актуально для пациентов с наличием НЯ или пожилых больных, относящихся к группе высокого риска по развитию ССО. Кроме того, данный подход имеет положительный психологический эффект: пациенты менее подвержены страху развития молекулярного рецидива при поэтапном снижении дозы ИТК перед отменой лечения. Также важно отметить, что длительное применение сниженных доз ИТК

имеет экономический эффект за счёт сокращения расходов на препараты и снижения потребности в сопутствующей терапии.

Установление клинической значимости корреляции между плазменными концентрациями ИТК и риском утраты МО или разрешения лекарственной токсичности требует дальнейшего изучения на более крупных выборках.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у больных хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом МО4.5 при последовательном снижении дозы ингибиторов тирозинкиназ в течение 12 месяцев большой молекулярный ответ сохранялся у 95% пациентов, глубокий молекулярный ответ МО4 и МО4.5 - у 81% и 77% пациентов, соответственно. Вероятность сохранения глубокого молекулярного ответа МО4 на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах была достоверно выше у пациентов с более длительным сроком глубокого молекулярного ответа МО4.5 до снижения дозы: медиана - 2,4 года против 1,6 лет (p=0,04).

2. Показано, что выживаемость без потери большого молекулярного ответа после отмены терапии с предшествующим последовательном снижении дозы ингибиторов тирозинкиназ составила 54%, 47% и 47% через 12, 24 и 36 месяцев соответственно; значимых различий у больных с первой и повторной попытками отмены не выявлено (p=0,12).

3. Установлено, что кумулятивная частота восстановления большого молекулярного ответа после возобновления терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах составила 74% и 100% через 4 и 7,5 месяцев, соответственно. Кумулятивная частота восстановления глубокого молекулярного ответа МО4.5 через 24 месяца составила 97%. При медиане наблюдения 6 месяцев (3-28 месяцев) после возобновления терапии возврата к стандартным дозам ингибиторов тирозинкиназ не потребовалось.

4. Показано, что двухэтапное снижение дозы ингибиторов тирозинкиназ сопровождалось существенным уменьшением доли пациентов с лекарственной токсичностью: с 56% до 8% при терапии иматинибом и с 30% до 4% при терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения.

5. При терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах случаев развития синдрома отмены не отмечено. После прекращения терапии синдром отмены зарегистрирован у 20% пациентов (n=15/74). Более длительный срок терапии

ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах до прекращения лечения ассоциирован с меньшей вероятностью развития синдрома отмены: средняя длительность - 20 месяцев против 14 месяцев (p=0,04).

6. Фармакокинетический анализ показал, что более высокие значения остаточной и максимальной концентрации иматиниба в дозе 200 мг в сутки ассоциированы с сохранением глубокого молекулярного ответа МО4 (p=0,02 и p=0,01) и с большей вероятностью наличия лекарственной токсичности (p=0,003 и p=0,0024). Пороговое значение остаточной концентрации иматиниба ≤ 445,5 нг/мл было ассоциировано с повышенной вероятностью потери глубокого молекулярного ответа МО4, а значения остаточной и максимальной концентрации ≥ 670,8 нг/мл и ≥ 1450 нг/мл - с повышенной вероятностью наличия лекарственной токсичности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе при наличии стабильного глубокого МО4.5 (*BCR::ABL1* ≤0,0032%) в течение 24 месяцев целесообразно рассмотреть вопрос о снижении дозы применяемого ИТК. Решение следует принимать индивидуально с учетом клинико-анамнестических характеристик пациента, переносимости терапии, возраста, коморбидности и возможности регулярного молекулярного мониторинга.

Снижение дозы ИТК целесообразно выполнять поэтапно (рисунок 54). В период терапии ИТК в сниженных дозах мониторинг уровня *BCR::ABL1* следует выполнять каждые 3 месяца. Целесообразна терапия сниженными дозами ИТК в течение 12-24 месяцев (с учетом снижения риска развития синдрома отмены при более длительном применении ИТК в сниженных дозах).

На фоне терапии ИТК в сниженных дозах потеря глубокого МО4-МО4.5 без потери БМО (*BCR::ABL1 более 0,0032%-0,01% но менее 0,1%)* не требует безотлагательного повышения дозы ИТК; показано выполнение повторного молекулярного анализа и оценки динамики уровня *BCR::ABL1*. Решение о повышении дозы препарата при отсутствии восстановления глубокого МО4-МО4.5 следует принимать индивидуально с учетом клинической ситуации.

Отмену терапии ИТК после фазы редукции доз следует рассматривать только при общей длительности стабильного глубокого МО4.5 не менее 36 месяцев. При наблюдении пациента без терапии уровень транскрипта *BCR::ABL1* следует контролировать каждые 2 месяца в течение первого года, затем – каждые 3 месяца. В случае потери БМО (*BCR::ABL1* более 0,1%) необходимо возобновить терапию прежним ИТК (при отсутствии его непереносимости в анамнезе); повторного исследования уровня *BCR::ABL1* не требуется. Целесообразно рассматривать возобновление лечения ИТК в сниженной дозе, особенно у пациентов с лекарственной токсичностью на фоне терапии ИТК в стандартной дозе. При отсутствии восстановления БМО через 3-6 месяцев после приема ИТК в сниженных

дозах рекомендовано рассмотреть повышение дозы до ранее эффективной или смену препарата.

При развитии синдрома отмены 2 степени можно рекомендовать прием НПВС, а в случае их недостаточной эффективности допустимо назначение ГКС (при отсутствии противопоказаний). В качестве альтернативной опции для купирования синдрома отмены возможно рассмотреть временное возобновление терапии ИТК в сниженных дозах.

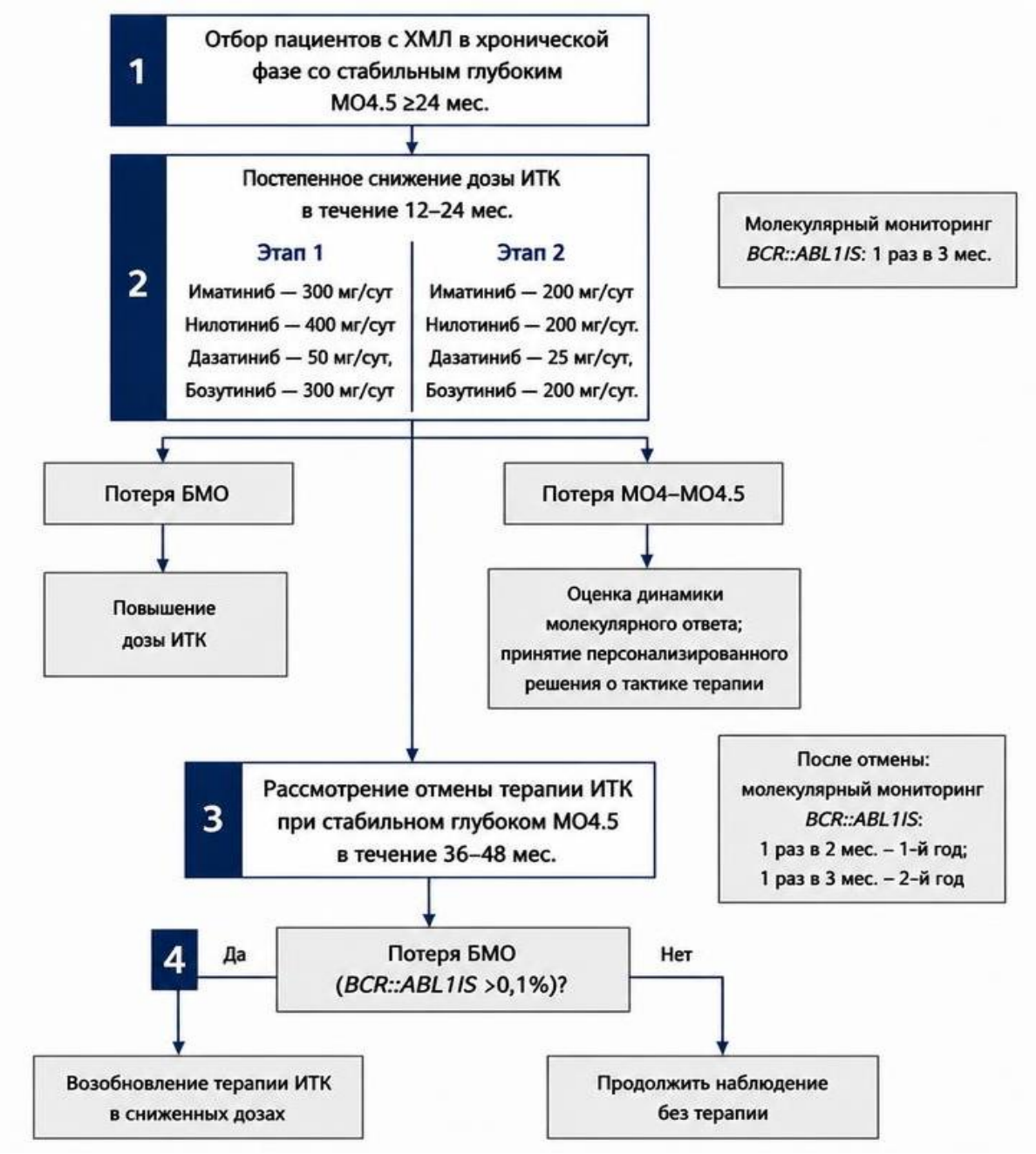


Рисунок 54 – Тактика ведения пациентов с ХМЛ на фоне терапии ИТК в сниженных дозах и после отмены лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БМО – большой молекулярный ответ

ВЭЖХ–МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография–тандемная масс–спектрометрия

ГКС – глюкокортикостероидные гормоны

ДХА – дополнительные хромосомные аномалии

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ– индекс массы тела

ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

ИТК2 – ингибиторы тирозинкиназ второго поколения

ИФН–α – интерферон–альфа

Me – медиана

МО – молекулярный ответ

МО4, МО4.5, МО5 – глубокий молекулярный ответ со снижением *BCR::ABL1* на 4, 4.5 и на 5 log, соответственно

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НЯ – нежелательные явления

ОППА – окклюзионное поражение периферических артерий

ПГО – полный гематологический ответ

ПЦО – полный цитогенетический ответ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ССО – сердечно–сосудистые осложнения

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

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ХФ – хроническая фаза

ЦО – цитогенетический ответ

ЧЦО – частичный цитогенетический ответ

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

C_{trough} – остаточная концентрация ИТК в плазме

C_{max} – максимальная концентрация ИТК в плазме

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

ELN – European Leukemia Net

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

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

MRM – Multiple Reaction Monitoring

Ph–хромосома – филадельфийская хромосома

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Возможность наблюдения в ремиссии без лечения больных хроническим миелолейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом по данным российской части международного многоцентрового популяционного исследования EUTOS PBS / Челышева Е.Ю., Лазарева О.В., Туркина А.Г. [et al.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Vol. 67. – № 3. – P. 351–366.

2. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза / Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г. [et al.] // Клиническая онкогематология. – 2015. – Vol. 8. – № 3. – P. 302–308.

3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелоидного лейкоза / Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. [et al.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Vol. 10. – № 3. – P. 294–316.

4. Куцев, С.И. Влияние перерывов терапии иматинибом на достижение цитогенетического и молекулярного ответов у больных хроническим миелолейкозом / С.И. Куцев, Ю.В. Шатохин // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Vol. 90. – № 6. – P. 827–831.

5. Куцев, С.И. Молекулярно–генетический мониторинг терапии хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ / С.И. Куцев, М.В. Вельченко, А.Н. Зельцер // Онкогематология. – 2008. – Vol. 4. – № 4. – P. 17–25.

6. Куцев, С.И. Мониторинг в терапии хронического миелолейкоза иматинибом / Куцев С.И., Оксенюк О.С. // Клиническая онкогематология. – 2009. – Vol. 2. – № 3. – P. 225–231.

7. Оценка стабильности молекулярного ответа у больных хроническим миелоидным лейкозом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ второго поколения // Шухов О. А., Гурьянова М.А., Челышева Е.Ю. [et al.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Vol. 65. – № 1. – P. 111–112.

8. Петрова, А.Н. Оценка стабильности молекулярной ремиссии и качества жизни больных хроническим миелолейкозом при отмене терапии ингибиторами

тирозинкиназ: специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Петрова Анна Николаевна; Москва, 2020. – 123 с. – Место защиты: Национальный медицинский исследовательский центр гематологии. – Библиогр.: Р. 104–119.

9. Результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ / Туркина А.Г., Челышева Е.Ю., Шуваев В.А. [et al.] // Терапевтический архив. – 2017. – Vol. 89. – № 12. – Р. 86–96.

10. Результаты терапии больных хроническим миелолейкозом по данным российской части международного многоцентрового популяционного исследования Eutos Population–Based Study (EUTOS–PBS) / Туркина А.Г., Лазарева О.В., Челышева Е.Ю. [et al.] // Гематология и трансфузиология. –2019. – Vol. 64. – № 2. – Р. 106–121.

11. Терапия хронического миелолейкоза согласно современным рекомендациям: результаты пилотного проспективного исследования «Ранняя индукционная терапия и мониторинг» (РИТМ) / Шухов О.А., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. [et al.] // Клиническая онкогематология. – 2019. – Vol. 12. – № 2. – Р. 194–201.

12. Троицкая, Е.А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно–сосудистого риска / Е.А. Троицкая, С.В. Вельмакин, Ж.Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2017. – Vol. 23. – № 2. – Р. 160–171.

13. Эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназ 2–го поколения (дазатиниб, нилотиниб) в терапии хронической фазы хронического миелолейкоза / Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И. [et al.] // Онкогематология. – 2013 – Vol.2 – № 2. – Р. 22–33.

14. A lower dosage of imatinib is sufficient to maintain undetectable disease in patients with chronic myeloid leukemia with long–term low–grade toxicity of the treatment / E. Faber, M. Divoká, I. Skoumalová [et al.] // Leukemia & Lymphoma. – 2016. – Vol. 57. – № 2. – Р. 370–375.

15. A Study of REduction And DIscontinuation Treatment of TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib and Bosutinib) (READIT) // ClinicalTrials.gov URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04578847 (дата обращения: 27.05.2024).

16. Abl protein–tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c–kit and platelet–derived growth factor receptors / E. Buchdunger, C. L. Cioffi, N. Law [et al.] // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2000. – Vol. 295. – №. 1. – P. 139–145.

17. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib / D. Marin, A. Bazeos, F.X. Mahon [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol.28. – № 14. – P. 2381–2388.

18. Age and d PCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: The ISAV study / S. Mori, E. Vagge, P. le Coutre [et al.] // American journal of hematology. – 2015. – Vol. 90. – № 10. – P. 910–914.

19. Assessment of imatinib as first–line treatment of chronic myeloid leukemia: 10–year survival results of the randomized CML study IV and impact of non–CML determinants / R. Hehlmann, M. Lauseker, S. Saußele [et al.] // Leukemia. – 2017. – Vol. 31. – № 11. – P. 2398–2406.

20. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic–phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24–month follow–up of the BELA trial. / H.T. Brummendorf, J.E. Cortes, C.A. de Souza [et al] // British Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 168. – № 1. – P. 69–81.

21. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial / J. E. Cortes, D. Milojkovic, C. Gambacorti–Passerini [et al.] // Leukemia. – 2022. – Vol. 36. – № 3. – P. 231–237.

22. Branford, S. Diagnosis and monitoring of chronic myeloid leukemia by qualitative and quantitative RT–PCR / S. Branford, T. Hughes // Methods in molecular medicine. – 2006. – Vol.125. – P. 69–92.

23. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate / R. Kerkela, I. Grazette, R. Yacobi [et al.] // Nature Medicine. – 2006. – Vol. 12. – № 8. – P. 908–916.

24. Carella, A.M. Durable responses in chronic myeloid leukemia patients maintained with lower doses of imatinib mesylate after achieving molecular remission / A.M. Carella, E. Lerma // Annals of Hematology. – 2007. – Vol. 86. –

№10. – P. 749–752.

25. Change of health–related profiles after Imatinib cessation in chronic phase chronic myeloid leukemia patients / J.S. Park, S. Lee, S. H. Jeong [et al.] // Leukemia & lymphoma. – 2016. – Vol. 57. – № 2. – P. 341–347.

26. Clinical impact of dose reductions and interruptions of second–generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia / F.P. Santos, H. Kantarjian, C. Fava [et al.] // British Journal of Haematology. – 2010. – Vol. 150. – № 3. – P. 303–312.

27. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dasatinib / D. Levêque, G. Becker, K. Bilger, S. Natarajan–Amé // Clinical Pharmacokinetics. – 2020. – Vol. 59. – № 7. – P. 849–856.

28. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Overview of Nilotinib, a Selective Tyrosine Kinase Inhibitor / X. Tian, H. Zhang, T. Heimbach [et al.] // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2018. – Vol. 58. – № 12. – P. 1533–1540.

29. Clinical Pharmacokinetics of the BCR–ABL Tyrosine Kinase Inhibitor Nilotinib / C. Tanaka, O.P.Q. Yin, V. Sethuraman [et al.] // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2010. – Vol. 87. – № 2. – P. 197–203.

30. CML patients with deep molecular responses to TKI have restored immune effectors and decreased PD–1 and immune suppressors / A. Hughes, J. Clarson, C. Tang [et al.] // Blood. – 2017. – Vol. 129. – № 9. – P. 1166–1176.

31. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 // www.eortc.be URL: NCI CTCAE ver 4 [Electronic resource]. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010–06–14_QuickReference_5x7.pdf. Published Date: May 28, 2009 (дата обращения: 27.05.2024).

32. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity / M.I. Davis, J.P. Hunt, S. Herrgard [et al.] // Nature Biotechnology. – 2011. – Vol. 29. – № 11. – P. 1046–1051.

33. Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic–phase chronic myeloid leukemia / N. Takahashi, H, Wakita, M. Miura [et al.] // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2010. – Vol. 88. – № 6. – P. 809–813.

34. Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose

or dose–escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia / A. Mita, M. Abumiya, M. Miura [et al.] // Experemental Hematology & Oncology. – 2018. – Vol. 7. – № 9.

35. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase: clinical results from a randomised phase–2 study (NordCML006) / H. Hjorth–Hansen, L. Stenke, S. Soderlund [et al.] // European Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 94. – № 3. – P. 243–250.

36. Dasatinib in imatinib–resistant or –intolerant chronic–phase, chronic myeloid leukemia patients: 7–year follow–up of study CA180–034 / N.P. Shah, P. Rousselot, C. Schiffer [et al.] // American Journal of Hematology. – 2016. – Vol. 91. – № 9. – P. 869–874.

37. Dasatinib or high–dose imatinib for chronic–phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two–year follow–up of a randomized phase 2 study (START–R) / H. Kantarjian, R. Pasquini, V. Lévy [et al.] // Cancer. – 2009. – Vol. 115. – № 18. – P. 4136–4147.

38. Datz, F.L. Gender–related differences in gastric emptying / F.L. Datz, P.E. Christian, J. Moore // Journal of Nuclear Medicine. – 1987. – Vol. 28. – № 7. – P. 1204–1207.

39. 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. / R.E. Clark, F. Polydoros, J.F. Apperley [et al.] // Lancet Haematology. – 2017. – Vol. 4. – № 7. – P. e310–316.

40. De–escalation or discontinuation of tyrosine kinase inhibitor in patients with chronic myeloid leukemia: A multicentral, open–label, prospective trial in China / J. Luo, X. Du, J. Lou [et al.] // EJHaem. – 2022. – Vol. 3. – № 4. – P.1220–1230.

41. Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib: retrospective exposure–response analysis of a Phase III study / X. Wang, A. Roy, A. Hochhaus [et al.] // Clinical pharmacology. – 2013. – № 5. – P. 85–97.

42. 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 / J. Imagawa, H. Tanaka, M. Okada [et al.] // The Lancet Haematology. – 2015. –

Vol. 2. – №. 12. – P. e528–e535.

43. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G–TKI study / D. Rea, F.E. Nicolini, M. Tulliez [et al.] // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2017. – Vol. 129. – № 7. – P. 846–854

44. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO–SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non–randomised, trial / S. Saussele, J. Richter, J. Guilhot [et al.] // The Lancet Oncology. – 2018. – Vol. 19. – № 6. – P. 747–757

45. Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukaemia: comparing plasma levels of responders and nonresponders / N. Singh, L. Kumar, R. Meena, T. Velpandian // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2009. – Vol. 65. – № 6. – P. 545–549.

46. Dynamic modeling of imatinib–treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications / I. Roeder, M. Horn, I. Glauche [et al.] // Nature medicine. – 2006. – Vol. 12. – № 10. – P. 1181–1184.

47. Effects and outcome of a policy of intermittent imatinib treatment in elderly patients with chronic myeloid leukemia / D. Russo, G. Martinelli, M. Malagola [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 121. – № 26. – P. 5138–5144.

48. Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia Benefit From a Dasatinib Dose as Low as 20 mg. / H. Itamura, Y. Kubota, T. Shindo [et al.] // Clinical Lymphoma & Myeloma Leukemia. – 2017. – Vol. 17. – № 6. – P. 370–374.

49. ENESTop 192–Weeks Results: Treatment–Free Remission (TFR) in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML–CP) After Stopping Second–Line Nilotinib / F.X. Mahon, C. Boquimpani, N. Takahashi [et al.] // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2019. – Vol. 19. – №. Supplement 1. – P. 288–289.

50. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 / M. Baccarani, M.W. Deininger, G. Rosti [et al.] // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2013. – Vol. 122. – №. 6. – P. 872–884.

51. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. A Hochhaus, M Baccarani, R T Silver [et al.]

52. Expression of the CTLA–4 ligand CD86 on plasmacytoid dendritic cells (pDC) predicts risk of disease recurrence after treatment discontinuation in CML / C. Schutz, S. Inselmann, S. Saussele [et al.] // Leukemia. – 2017. – Vol. 31. – № 4. – P. 829–836.

53. Extended kinase profile and properties of the protein kinase inhibitor nilotinib / P.W. Manley, P. Drueckes, G. Fendrich [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. – 2010. – Vol. 1804. – № 3. – P. 445–53.

54. Final 5–Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment–Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial / J.E. Cortes, G. Saglio, H. Kantarjian [et al.] // Journal Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 7. – P. 1825–1833.

55. Final report of TKI discontinuation trial with dasatinib for the second attempt of treatment–free remission after failing the first attempt with imatinib: Treatment–free Remission Accomplished by Dasatinib (TRAD) study / M.A.Perusini, I. Novitzky–Basso, E.G. Atenafu [et al.] // British Journal of Haematology. – 2023. – Vol. 203. – № 5. – P. 781–791.

56. 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 / E. Chelysheva, A. Petrova, O. Shukhov [et al.] // Hematologica, The 23rd Congress of European Hematology Association. – 2018; 214847; PF374.

57. Frontline Dasatinib Treatment in a "Real–Life" Cohort of Patients Older than 65 Years with Chronic Myeloid Leukemia / R. Latagliata, F. Stagno, M. Annunziata [et al.] // Neoplasia. – 2016. – Vol. 18. – № 9. – P. 536–540.

58. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. / L.L. Remsing Rix, U. Rix, J. Colinge [et al.] // Leukemia. – 2009. – Vol. 23. – № 3. – P. 477–485.

59. Half: A Prospective Multi–Centre Phase II Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors' Discontinuation after Two–Step Dose Reduction in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Deep Molecular Remission / D. Žácková, E. Faber, L. Stejskal [et al.] // Blood. – 2021. – Vol. 138. – № Supplement 1. – P. 3606.

60. Hehlmann, R. The New ELN Recommendations for Treating CML / R. Hehlmann // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9. – № 11. – P. 3671.

61. Hsieh, Y. C. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape / Y.C. Hsieh, K. Kirschner, M. Copland // Leukemia. – 2021. – Vol. 35. – № 5. – P. 1229–1242.

62. Hughes, A. Immune effector recovery in chronic myeloid leukemia and treatment–free remission / A. Hughes, A.S.M. Yong // Frontiers in Immunology. –2017. – Vol. 8. – P. 469.

63. Hughes, T.P. Moving treatment–free remission into mainstream clinical practice in CML / T.P. Hughes, D.M. Ross // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2016. – Vol. 128. – № 1. – P. 17–23.

64. Ilander, M. Immune control in chronic myeloid leukemia / M. Ilander, S. Mustjoki // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – № 61. – P. 102763–102764.

65. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response / F. Cervantes, J.G. Correa, I. Pérez [et al.] // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. Annals of Hematology. – 2017. – Vol. 96. – № 1. – P. 81–85.

66. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic–phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study / R.A. Larson, B.J. Druker, F. Guilhot [et al] // Blood. – 2008. – Vol. 111. – № 8. – P. 4022–4028.

67. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study / S.E. Lee, S.Y. Choi, H.Y. Song [et al.] // Haematologica. – 2016. – Vol. 101. – № 6. – P. 717–723.

68. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. / La Rosee P., Martiat P., Leitner A., Klag T., Müller M.C., Erben P., Schenk T., Saussele S., Hochhaus A. // Annals of Hematology. –2013. – T. 92. – №10. – C.1345–1350.

69. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia / M. Ilander, U. Olsson–Stromberg, H. Schlums [et al.] // Leukemia. – 2017. – Vol. 31. – № 5. – P. 1108–1116.

70. Initial reduction of therapy prior to complete treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia: final results of the British DESTINY Study / R.E. Clark, F.

Polydoros, J.F. Apperley [et al.] // Lancet Haematology. – 2019. – Vol. 6. – № 7. – P. e375–e383.

71. Kinetics of *BCR::ABL1* transcript levels and molecular relapse after tyrosine kinase inhibitors discontinuation in chronic myeloid leukemia patients: preliminary results from the DES–CML study / B. Murbach, G. Duarte, L. Carvalho Palma [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2024. – Vol. 14. – Art. 1393191.

72. Kinome Render: a stand–alone and web–accessible tool to annotate the human protein kinome tree / M. Chartier, T. Chenard, J. Barker, R. Najmanovich // Peer J. – 2013. – Vol. 1. – P. e126.

73. Kota, V. Musculoskeletal Pain in Patients with Chronic Myeloid Leukemia after Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Cessation / V. Kota, E. Atallah // Clinical Lymphoma & Myeloma Leukemia. – 2019. – Vol. 19. – № 8. – P. 480–487.

74. 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 / A. Hochhaus. G. Saglio, T.P. Hughes [et al.] // Leukemia. – 2016. – Vol. 30. – № 5. – P.1044–1054.

75. Long–Term Follow–Up of Lower Dose Dasatinib (50 mg Daily) as Frontline Therapy in Newly Diagnosed Chronic–Phase Chronic Myeloid Leukemia / K. Naqvi, E. Jabbour, J. Skinner [et al.] // Cancer. – 2020. – Vol. 126. – № 1. – P. 67–75.

76. Long–term follow–up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia / G. Etienne, J. Guilhot, D. Rea [et al.] // Journal Clinical of Oncology. – 2017. – Vol. 35. – № 3. – P. 298–305.

77. Long–term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia / A. Hochhaus, R.A. Larson, F. Guilhot [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 376. – № 10. – P. 917–927.

78. 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 / P. Rousselot, A. Charbonnier, P. Cony–Makhoul [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32. – № 5. – P. 424–430.

79. Low–Dose Dasatinib as First–Line Treatment for Chronic Myeloid Leukemia: Preliminary Report / P. Santana–Hernandez, P. Rocio Colunga Pedraza, S.G. Duque [et al.]

// Blood. – 2017. – Vol. 130. – № Supplement 1 – P. 5254.

80. Low–Dose Dasatinib (50 mg Daily) Frontline Therapy in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: 5–Year Follow–Up Results / G. Gener–Ricos, F.G. Haddad, K. Sasaki [et al.] // Clinical Lymphoma & Myeloma Leukemia. – 2023. – Vol. 23. – № 10. – P. 742–748.

81. Low–dose dasatinib in older patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase (DAVLEC): a single–arm, multicentre, phase 2 trial / K. Murai, H. Ureshino, T. Kumagai [et al.] // Lancet Haematology. – 2021. – Vol. 8. – № 12. – P. 902–911.

82. Low–dose tyrosine kinase inhibitors before treatment discontinuation do not impair treatment–free remission in chronic myeloid leukemia patients: results of a retrospective study / E. Cayssials, J. Torregrosa-Diaz, P. Gallego-Hernanz [et al.] // Cancer. – 2020. – Vol. 126. – № 15. – P. 3438–3447.

83. Low natural killer (NK) cell counts and functionality are associated with molecular relapse after imatinib discontinuation in patients (pts) with chronic phase (CP)–chronic myeloid leukemia (CML) with undetectable BCR–ABL transcripts for At least 2 years: Preliminary results from immunostim, on behalf of STIM investigators / D. Rea, N. Dulphy, G.I. Henry [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 122. – № 21. – P. 856.

84. Miura, M. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib for Patients with Chronic Myeloid Leukemia / M. Miura // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2015. – Vol. 38. – № 5. – P. 645–654.

85. Model–based decision rules reduce the risk of molecular relapse after cessation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia / M. Horn, I. Glauche, M.C. Muller [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 121. –№ 2. – P. 378–384.

86. Modelling of immune response in chronic myeloid leukemia patients suggests potential for treatment reduction prior to cessation / E. Karg, C. Baldow, T. Zerjatke [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 6. – № 12. – P. 1028871.

87. Molecular responses after switching from a standard–dose twice–daily nilotinib regimen to a reduced–dose once–daily schedule in patients with chronic myeloid leukemia: a real life observational study (NILO–RED) / D. Rea, J. Cayuela, S. Dulucq, G. Etienne // Blood. – 2017. – Vol. 130. – № Supplement 1. – P. 318.

88. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? / J. Richter, S. Söderlund, A. Lübking [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32. – № 25. – P. 2821–2823.

89. Nilotinib–induced vasculopathy: identifi cation of vascular endothelial cells as a primary target site / E.L. Hadzijusufovic, K. Albrecht–Schgoer, K. Huber [et al.] // Leukemia. – 2017. – Vol. 31. – № 11. – P. 2388–2397.

90. Peng, B. Clinical pharmacokinetics of Imatinib / B. Peng, P. Lloyd, H. Schran // Clinical pharmacokinetics. – 2005. – Vol. 44. – № 9. – P. 879–894.

91. Personalized daily doses of Imatinib by therapeutic drug monitoring increase the rates of molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia. Final results of the randomized OPTIM imatinib study / P. Rousselot, H. Johnson–Ansah, F. Huguet [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 126. – № 23. – P. 133.

92. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients / B. Peng, M. Hayes, D. Resta [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 22. – № 5. – P. 935–942.

93. Pleural effusion and molecular response in dasatinib–treated chronic myeloid leukemia patients in a real–life Italian multicenter series / A. Iurlo, S. Galimberti, E. Abruzzese [et al.] // Annals of Hematology. – 2018. – Vol. 97. – № 1. – P. 95–100.

94. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure / A. Quinta´s–Cardama, H. Kantarjian, S. O'Brien [et al.] // Journal Clinical of Oncology. – 2007. – Vol. 25. – № 25. – P. 3908–3914.

95. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune–mediated pathogenesis / H. de Lavallade, S. Punnialingam, D. Milojkovic [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2008. – Vol. 141. – № 5. – P. 745–747.

96. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5–year results of the phase 2 PACE trial / J.E. Cortes, D.–W. Kim, J. Pinilla–Ibarz [et al.] // Blood. – 2018. – Vol. 132. – № 4. – P. 393–404.

97. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for CML patients on long–term imatinib therapy / A.R. Ibrahim, L. Eliasson, D. Milojkovic [et al.] //

Blood. – 2011. – Vol. 117. – № 14. – P. 3733–3736.

98. Population pharmacokinetic and exposure–response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase / R.A. Larson, O.Q. Yin, A. Hochhaus [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2012. – Vol. 68. – № 5. – P. 723–733.

99. Prognosis of long–term survival considering disease–specific death in patients with chronic myeloid leukemia / M. Pfirrmann, M. Baccarani, S. Saussele [et al.] // Leukemia. – 2016. – Vol. 30. – № 1. – P. 48–56.

100. Quality-of-life, mental health, and perspective on TKI dose reduction as a prelude to discontinuation in chronic phase chronic myeloid leukemia / Y. Chen, N. Xu, Y. Yang [et al.] // Cancer Med. – 2023. – Vol.12. – №16. – P. 17239–17252.

101. Rea, D. Treatment–free remission in patients with chronic myeloid leukemia / D. Rea, J.M. Cayuela // International journal of hematology. – 2018. – Vol. 108. – № 4. – P. 355–364.

102. Reduced tyrosine kinase inhibitor dose is predicted to be as effective as standard dose in chronic myeloid leukemia: a simulation study based on phase III trial data / A.C. Fassoni, C. Baldow, I. Roeder, I. Glauche // Haematologica. – 2018. – Vol. 103. – № 11. – P. 1825–1834.

103. Safety and efficacy of bosutinib (SKI–606) in chronic phase Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib / J.E. Cortes, H.M. Kantarjian, T.H. Brümmendorf // Blood. – 2011. – Vol. 118. – № 17. – P. 4567–4576.

104. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML–study IV / L. Kalmanti, S. Saussele, M. Lauseker [et al.] // Leukemia. – 2015. – Vol. 29. – № 5. – P. 1123–1132.

105. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia / L. Legros, F.E. Nicolini, G. Etienne [et al.] // Cancer. – 2017. – Vol. 123. – № 22. – P. 4403–4410.

106. Second attempt of TKI discontinuation with dasatinib for treatment–free remission after failing first attempt with imatinib: treatment–free remission accomplished by dasatinib

(TRAD) trial / D. Kim, L. Busque, D. Forrest [et al.] // Blood. – 2018. – Vol. 132 (Supplement 1). – P. 787.

107. Successful treatment discontinuation in CML patients with full–dose and low–dose TKI: Results from real–world practice / Y. Chen, H. Zhao, J. Guo [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2023. – Vol. 14:1101743.

108. Successful treatment–free remission in chronic myeloid leukaemia and its association with reduced immune suppressors and increased natural killer cells / Y.D. Irani, A. Hughes, J. Clarson [et al.] // British Journal of Haematology. – 2020. – Vol. 191. – № 3. – P. 433–441.

109. The efficacy of reduced–dose dasatinib as a subsequent therapy in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: the LD–CML study of the Kanto CML Study Group / N. Iriyama, K. Ohashi, S. Hashino [et al.] // Internal Medicine. – 2018. – Vol .57. – № 1. – P. 17–23.

110. TKI dose reduction can effectively maintain major molecular remission in patients with chronic myeloid leukaemia / S. Claudiani, J.F. Apperley, R. Szydlo [et al.] // British Journal of Haemotology. –2021. – Vol. 193. – № 2. – P. 346–355.

111. Treatment–free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENEST freedom study / A. Hochhaus, T. Masszi, F.J. Giles [et al.] // Leukemia. – 2017. – Vol. 31. – № 7. – P. 1525–1531.

112. Treatment-Free Remission in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia After Nilotinib De-Escalation: 96-Week Update of the DANTE Study / A. Iurlo, M. Breccia, F. Stagmo [et al.] // Hematological Oncology. – 2025. – Vol. 43. – № 5. – P. e70126.

113. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard dose imatinib in chronic myeloid leukemia / S. Picard, K. Titier, G. Etienne [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109. – № 8. – P. 3496–3499.

114. Tyrosine kinase inhibitors and skin toxicities in chronic myeloid leukemia / D. Rea, T. Mirault, T. Cluzeau [et al.] // Ann Dermatology Venereology. – 2014. – Vol. 141. – № 5. – P. 336–345.