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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Туркина Анна Григорьевна**

Официальные оппоненты:

Митина Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, заведующий кафедрой гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Морозова Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____2026 года в ____ часов____минут на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01) при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и на сайте www.blood.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук **Сысоева Елена Павловна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Внедрение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в клиническую практику привело к значительному улучшению показателей общей выживаемости у больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), достигших оптимального молекулярного ответа (МО) на терапию (БМО – большой молекулярный ответ, *BCR::ABL1* ≤ 0,1%): общая выживаемость стала сопоставима с таковой в общей популяции и составляет около 90% к 5-му, 80% к 10-му и 60% к 20-му году наблюдения (Cortes J.E. 2016, Шухов О.А. 2019). Вероятность достижения глубокого МО (как минимум МО4) к 9-му году составляет около 60–70%, при этом стабильный глубокий МО4 сохраняется у половины пациентов (Туркина А.Г. 2019, Челышева Е.Ю. 2022). Длительное сохранение глубокого МО4-4.5 является основным условием для рассмотрения возможности прекращения терапии ИТК (Apperley J.F. 2025).

Вместе с тем длительная непрерывная терапия ИТК сопряжена с хронической лекарственной токсичностью, которая развивается у 40–60% больных (Cortes J.E. 2016, Hochhaus A. 2017, Петрова А.Н. 2023). Нежелательные явления (НЯ) снижают качество жизни и приверженность лечению, а в ряде случаев становятся причиной перерывов в терапии, снижения дозы ИТК или смены препарата (Efficace F. 2014, Noens L. 2012, Marin D. 2010). К наиболее уязвимой группе относятся пожилые и коморбидные пациенты, а также больные с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Кроме того, полная отмена терапии ИТК возможна лишь у части пациентов со стабильным глубоким МО4-4.5: примерно у половины пациентов в первый год после прекращения лечения развивается молекулярный рецидив, требующий возобновления терапии ИТК в стандартных дозах (Hughes T.P. 2016, Челышева Е.Ю. 2022), что делает актуальным поиск альтернативных терапевтических опций, позволяющих снизить частоту и выраженность НЯ без утраты молекулярного контроля.

За последние годы накоплены данные о безопасности и целесообразности снижения дозы ИТК у пациентов с ХМЛ, достигших глубокого МО4-4.5 (Naqvi K. 2020, Gener-Ricos G. 2023). Модификация дозы ИТК особенно целесообразна у пожилых пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями.

Однако проспективные данные о длительном наблюдении пациентов на фоне терапии ИТК в сниженных дозах с последующей отменой лечения остаются ограниченными: недостаточно изучены безопасность поэтапного снижения дозы ИТК, возможность возобновления терапии ИТК в сниженных дозах при развитии молекулярного рецидива, частота и выраженность синдрома отмены при такой тактике, а также связь плазменных концентраций

ИТК с потерей глубокого МО4 и разрешением лекарственной токсичности после снижения дозы. Особого внимания заслуживают пациенты с предшествующей неудачной попыткой отмены терапии и с резистентностью к терапии иматинибом в анамнезе.

Таким образом, вопросы безопасности и эффективности терапии сниженными дозами ИТК с последующей отменой лечения остаются нерешенными и требуют дальнейшего изучения в рамках проспективного многоцентрового исследования.

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 молекулярного ответа МО4 и разрешения лекарственной токсичности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Уточнена прогностическая роль длительности предшествующего глубокого МО4.5 и определены ориентировочные пороговые значения плазменных концентраций иматиниба (при дозе 200 мг/сут) для сохранения глубокого МО4 у больных ХМЛ на фоне терапии ИТК в сниженных дозах.

Разработан и обоснован подход к ведению больных ХМЛ со стабильным глубоким МО4.5, заключающийся в поэтапном снижении дозы ИТК с последующей отменой лечения и в возобновлении терапии ИТК в сниженных дозах при потере БМО. Данная тактика применима у больных с хронической токсичностью, у пожилых пациентов, в том числе с коморбидной патологией и при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, а также у пациентов с неудачной попыткой отмены терапии в анамнезе. Основным условием применения данного подхода является регулярный молекулярно-генетический мониторинг.

Методология и методы исследования

Исследование носило проспективный характер. Всего в исследование включены 102 пациента с ХМЛ в хронической фазе со стабильным глубоким МО4.5, наблюдавшихся в клинико-диагностическом отделении гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ

гематологии» Минздрава России (г. Москва) и в ГБУЗ «Республиканская клиническая больница № 4» (г. Саранск).

Методы исследования:

- количественная оценка и мониторинг уровня экспрессии *BCR::ABL1* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (лаборатория молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва);
- определение концентрации ИТК (иматиниб, нилотиниб) в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) (независимая биоаналитическая лаборатория «Экзактэ Лабс», г. Москва) с последующей корреляцией фармакокинетических данных с клинико-молекулярными исходами.

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 работы

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки и методами статистической обработки полученных данных, которые в полной мере

соответствовали поставленным задачам. Основные положения диссертации представлены в материалах и докладах на следующих 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-ая Европейская школа гематологов (2020 г.), 23-ая Европейская школа гематологов (2021 г.); 8-ой съезд Общества гематологической онкологии (Хьюстон, 2020 г.); 25-ый конгресс Европейского общества гематологов (Франкфурт, 2020 г.); 26-ой конгресс Европейского общества гематологов (2021 г.), 27-ой конгресс Европейского общества гематологов (Вена, 2022 г.), 28-ой конгресс Европейского общества гематологов (Франкфурт, 2023 г.), Европейская встреча European LeukemiaNet (2021 г.); 28-ой 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 работы опубликованы 1 глава в коллективной научной монографии, 5 научных статей в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ, из них 3 за первым авторством; а также 15 тезисных сообщений, в том числе 8 в англоязычных сборниках международных конференций по гематологии.

Апробация диссертационной работы состоялась на объединенном заседании проблемной комиссии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) «Фундаментальные исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол № 6 от 29.06.2026 года).

Объем и структура диссертации

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты и критерии отбора

С декабря 2019 года по декабрь 2021 года в исследование были включены 102 пациента с ХМЛ, в дальнейшем наблюдавшихся в клинико-диагностическом отделении гематологии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва и в ГБУЗ «Республиканская клиническая больница № 4», г. Саранск. Наблюдение за пациентами завершено в июле 2025 года; анализ данных выполнен по состоянию на август 2025 года.

Основные критерии включения (дозы ИТК представлены на рисунке 1):

1) для пациентов, получающих терапию ИТК в стандартных дозах перед включением в исследование: возраст ≥ 18 лет; ХМЛ в хронической фазе; длительность терапии ИТК ≥ 3 лет; длительность глубокого МО4.5 (*BCR::ABL1* ≤ 0,0032%) ≥ 1 года и БМО (*BCR::ABL1* ≤ 0,1%) ≥ 2 лет;

2) для пациентов, получающих терапию ИТК в дозах первого этапа: критерии включения п.1 + длительность глубокого МО4.5 ≥ 1,5 лет и длительность терапии ИТК в сниженной дозе ≥ 6 месяцев;

3) для пациентов, получающих терапию ИТК в дозах второго этапа: критерии включения п.1 + длительность глубокого МО4.5 ≥ 2 лет и длительность терапии ИТК в сниженной дозе ≥ 12 месяцев.

Критерии невключения: возраст < 18 лет; ECOG > 2; фаза акселерации или бластного криза (в том числе в анамнезе); несоответствие требованиям к глубине и продолжительности МО; транскрипты p190 и p230; недееспособность; отказ от подписания информированного согласия.

Критерии исключения: отзыв ранее подписанного информированного добровольного согласия; наступление беременности, препятствующей дальнейшему выполнению процедур протокола; иные обстоятельства, препятствующие дальнейшему участию пациента в исследовании.

Дизайн исследования

Исследование состоит из двух последовательных фаз наблюдения:

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

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

Дизайн исследования, дозы ИТК на каждом из этапов, тактика при развитии молекулярного рецидива представлены на рисунке 1.

В исследование допускалось включение пациентов, уже получающих терапию ИТК в сниженных дозах, при соответствии критериям включения соответствующего этапа.

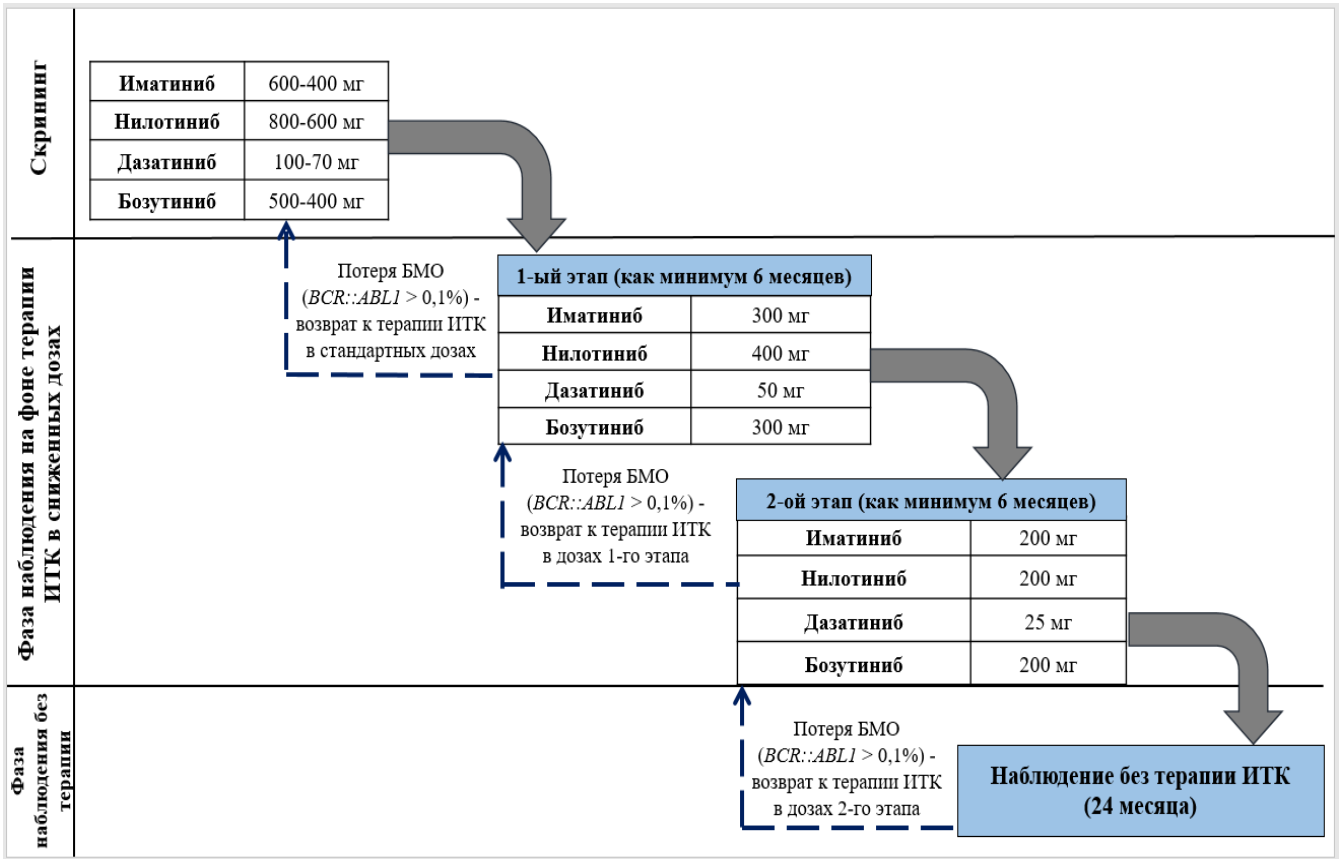


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 без терапии в течение первого года после отмены лечения 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 – один раз в 3 месяца.

После возобновления терапии ИТК при развитии молекулярного рецидива молекулярный мониторинг проводился один раз в 3 месяца до восстановления изначального МО.

Определение молекулярного рецидива и утраты молекулярного ответа

Молекулярным рецидивом считали потерю БМО – повышение уровня транскрипта *BCR::ABL1* > 0,1%, зафиксированное при однократном превышении порогового значения. При

потере БМО на любом этапе исследования дозу ИТК повышали на +1 уровень от той, на которой произошел молекулярный рецидив; в случае если через 3 месяца БМО не был восстановлен, дозу ИТК повышали еще на +1 уровень.

Утратой глубокого МО4 считали однократное повышение уровня транскрипта *BCR::ABL1* > 0,01%, утратой глубокого МО4.5 – > 0,0032% (но ≤ 0,01%). При утрате глубокого МО4-4.5 в период терапии ИТК в сниженных дозах дальнейшее снижение дозы не выполнялось. Решение вопроса о повышении дозы ИТК рассматривалось индивидуально. При утрате глубокого МО4-4.5 в период наблюдения без терапии ИТК возобновление терапии не требовалось, продолжали наблюдение без лечения.

Характеристика пациентов

В исследование включены 102 пациента с ХМЛ в хронической фазе со стабильным глубоким МО4.5 длительностью не менее 12 месяцев.

В когорте были 41 мужчина (40,2%) и 61 женщина (59,8%). Низкую группу риска по ELTS на момент установления диагноза имели 62 (60,8%) пациентов, промежуточную и высокую – 17 (16,7%) и 2 (2%) пациента. Медиана (Me) возраста на момент включения в исследование составила 52 года (23–74). Глубокий МО4.5 отмечен у 34 (33%), глубокий МО5 – у 68 (67%) пациентов.

Me длительности терапии ИТК во всей когорте на момент включения в исследование составила 6,7 года (3–20,6 года), длительности БМО – 5,6 года (2–15,4 года), глубокого МО4.5 – 3,2 года (1–13,7 года). Me длительности терапии ИТК и глубокого МО4.5 в группе пациентов без отмены терапии ИТК в анамнезе составила 5,4 года (3–20,6 года) и 2 года (1–11,1 года) соответственно, в группе пациентов с отменой терапии ИТК в анамнезе – 9,8 года (6,1–15,8 года) и 6,4 года (3,2–13,7 года).

У 26 пациентов (25%) на момент включения терапия ИТК уже проводилась в сниженных дозах, Me длительности терапии до включения в исследование составила 1,6 года (0,6–3,6). У 29 (28%) пациентов в анамнезе была как минимум одна неудачная попытка отмены ИТК.

Характеристика терапии ИТК

При включении в исследование пациенты получали следующую терапию: 69 (68%) пациентам проводилась терапия иматинибом, 33 (32%) пациентам – ИТК 2 поколения (ИТК2): из них 22 – нилотинибом, 6 – дазатинибом, 5 – бозутинибом.

Терапию ИТК в стандартных дозах получали 76 (75%) пациентов, в сниженных дозах – 26 (25%) больных. 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 терапии ≥ 2 линии ИТК находился 31 пациент. Причиной перевода на вторую линию терапии в 21 случае явилась лекарственная токсичность при терапии иматинибом, в 10 случаях – резистентность к терапии иматинибом.

Молекулярно-генетические методы исследования

Определение уровня химерного транскрипта *BCR::ABL1* выполняли в молекулярно-генетической лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, имеющей международную стандартизацию (индекс пересчёта 1,1 по IS). Количественное определение уровня химерного транскрипта *BCR::ABL1* (варианты b2a2 и b3a2) в периферической крови проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени; в качестве внутреннего контроля использовали фрагмент матричной рибонуклеиновой кислоты области сплайсинга гена ABL.

Фармакокинетические методы исследования

Анализ концентрации иматиниба и нилотиниба в плазме крови пациентов выполняли в независимой биоаналитической лаборатории «Экзактэ Лабс» (г. Москва). Определяли остаточную (C_{trough} – через 24 ± 2 ч после последнего приема препарата) и максимальную (C_{max} – через 3 ч после последнего приема препарата) концентрации иматиниба и нилотиниба в плазме методом ВЭЖХ-МС. На фоне терапии ИТК в стандартных дозах однократно определяли только C_{trough}, в сниженных дозах – C_{trough} и C_{max}. Забор крови проводили не ранее чем через 2 ч после приёма нежирной пищи; плазму отделяли центрифугированием (15 мин, V = 2500 об/мин) и хранили при температуре –20 °C. Определение C_{trough} и C_{max} проводили однократно в каждой точке согласно протоколу.

Определение степени лекарственной токсичности на фоне терапии ИТК

Оценка степени лекарственной токсичности проводилась в соответствии с критериями CTCAE v5.0 как на момент включения в исследование, так и при дальнейшем наблюдении на фоне терапии ИТК в сниженных дозах и без лечения.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполняли в пакете XLSTAT 2014. Количественные показатели описывали медианой с указанием минимума и максимума либо средним и стандартным отклонением; качественные — абсолютными и относительными частотами.

Выживаемость без потери БМО после отмены терапии рассчитывали методом Каплана–Майера от даты прекращения приёма ИТК; кривые сравнивали с помощью лог-рангового критерия, связь показателей с риском потери БМО оценивали методом регрессии Кокса. Кумулятивную частоту восстановления БМО, МО4 и МО4.5 после возобновления терапии ИТК оценивали с помощью функции кумулятивной частоты событий.

Количественные показатели сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, а при более двух групп — критерия Крускала–Уоллиса с post hoc-сравнениями с учетом множественных сравнений; качественные – с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера при малом ожидаемом числе наблюдений в ячейках таблицы. Связь концентраций ИТК (C_{trough}, C_{max}) с потерей глубокого МО4 и наличием лекарственной токсичности оценивали методом логистической регрессии, диагностическую способность — с помощью ROC-анализа (AUC, чувствительность, специфичность, индекс Юдена); пороги рассматривали как предварительные оценки, требующие подтверждения. Все тесты двусторонние; различия значимы при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты сохранения молекулярного ответа (БМО, глубокий МО4 и МО4.5) на фоне терапии ИТК в сниженных дозах

Первый этап. Включены 76 пациентов (74,5%; иматиниб 300 мг/сут – 62 пациента, ИТК2 – 14 пациентов); все завершили период наблюдения не менее 6 месяцев.

Потеря БМО была отмечена у одного пациента, потеря глубокого МО4 – у 4 пациентов. Потери глубокого МО4.5 в пределах МО4 зафиксировано не было. В дальнейшем у 2 из 4 пациентов отмечалось восстановление глубокого МО4.5 и после соответствия критериям перехода на второй этап доза иматиниба была снижена до 200 мг/сут.

Таким образом, доля пациентов, сохранивших БМО, глубокий МО4 и МО4.5 в общей группе пациентов составила 98,7%, 93,4% и 93,4% соответственно (рисунок 2А).

Второй этап. Включены 90 пациентов (иматиниб 200 мг/сут – 62 пациента, ИТК2 – 28 пациентов): из них 73 пациента успешно перешли с первого этапа и 17 пациентов были исходно включены на второй этап; все завершили период наблюдения не менее 6 месяцев.

Потеря БМО была отмечена у 4 пациентов, потеря глубокого МО4 – у 13 больных (у 10 – на терапии иматинибом, у 3 – на терапии ИТК2) и потеря глубокого МО4.5 в пределах МО4 – у 3 пациентов (у 1 – на терапии иматинибом, у 2 – на терапии ИТК2).

Таким образом, доля пациентов, сохранивших БМО, глубокий МО4 и МО4.5 в общей группе пациентов составила 95,5%, 81,1% и 77,7% соответственно (рисунок 2Б).

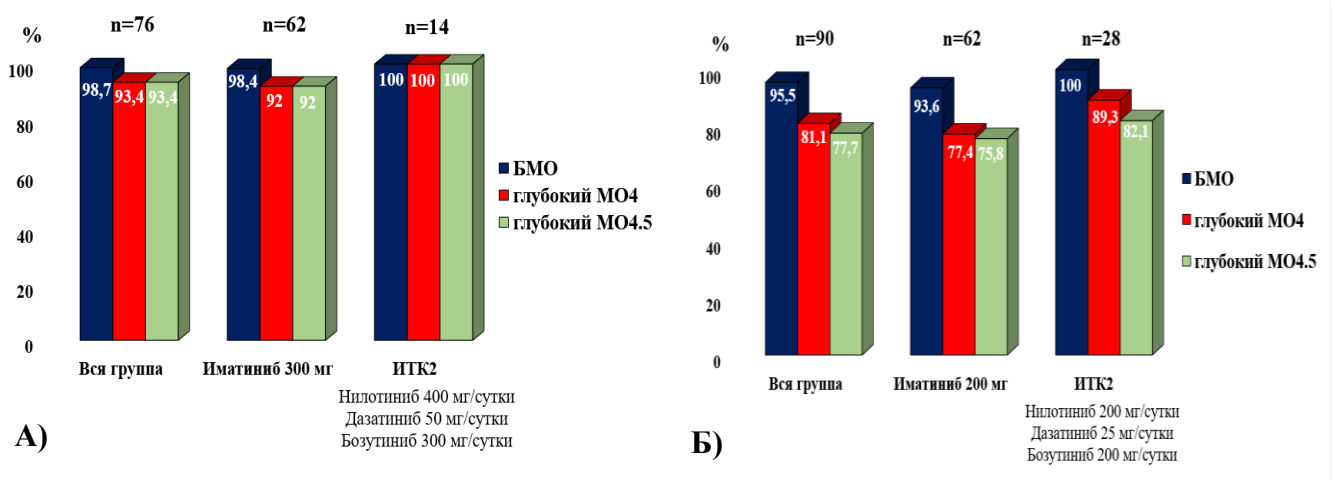


Рисунок 2 – Доля пациентов с ХМЛ, сохранивших БМО, глубокий МО4 и МО4.5 на фоне терапии ИТК в сниженных дозах первого (А) и второго (Б) этапа. *Показатели приведены с точностью до одного десятичного знака; в выводах представлены в целых значениях.*

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

В группе пациентов без отмены терапии ИТК в анамнезе, включенных в исследование на первый или второй этап наблюдения (n=68), значимым предиктором сохранения глубокого МО4 явилась длительность предшествующего глубокого МО4.5 перед снижением дозы ИТК: медиана 2,4 года (1–11,1 года) у пациентов без потери глубокого МО4 против 1,6 года (1–9,5 года) у пациентов с его утратой (p=0,04; рисунок 3).

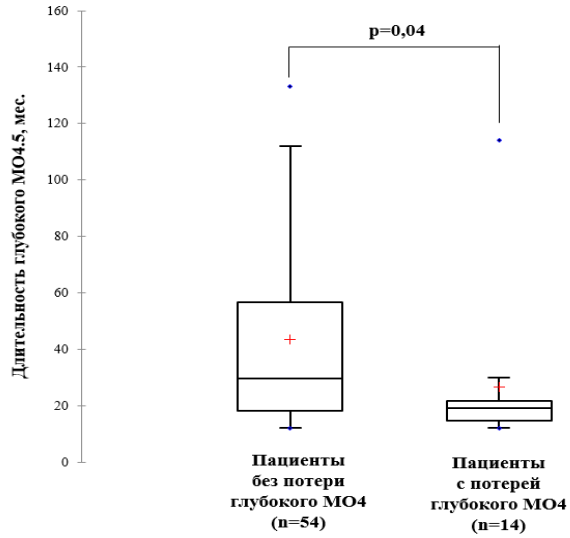


Рисунок 3 – Длительность глубокого МО4.5 перед включением в исследование у пациентов без потери (n=54) и с потерей (n=14) глубокого МО4 на фоне терапии ИТК в сниженных дозах (группа пациентов без отмены терапии ИТК в анамнезе).

По данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,6726 (95% ДИ 0,5299–0,8153; p=0,0177). Оптимальное пороговое значение длительности глубокого МО4.5 перед

снижением дозы ИТК, ниже которого возрастает риск потери глубокого МО4, составило 22 месяца (чувствительность 71,4%, специфичность 64,8%).

Исходы терапии ИТК в сниженных дозах и причины невключения пациентов в фазу наблюдения без терапии

Всем пациентам с потерей БМО как на первом (n=1), так и на втором этапе исследования (n=4), доза ИТК была повышена на 1 уровень. У всех пациентов БМО был восстановлен через 3 месяца после повышения дозы. Ме времени до восстановления глубокого МО4.5 составила 6 месяцев (3–39 месяцев).

У 9 из 17 пациентов (53%) с потерей глубокого МО4 отмечалось спонтанное восстановление глубокого МО4.5 без повышения дозы ИТК. Ме времени от потери глубокого МО4 до восстановления глубокого МО4.5 составила 6 месяцев (3–21 месяц). У остальных 8 пациентов (47%) восстановление глубокого МО4.5 было отмечено после увеличения дозы ИТК.

У 3 пациентов на фоне терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа отмечалась потеря глубокого МО4.5 в пределах МО4. 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 продолжили наблюдаться на фоне терапии ИТК в сниженных дозах второго этапа.

Отмена терапии ИТК и выживаемость без потери БМО после прекращения лечения

В фазу наблюдения без терапии перешли 74 пациента. У 20 из 74 пациентов (27%) в анамнезе имелась как минимум одна неудачная попытка отмены терапии ИТК.

Ме длительности терапии ИТК и длительности глубокого МО4.5 перед отменой лечения в общей группе пациентов составила 7,8 года (4–22,2 года) и 5,6 года (2–14,7 года), соответственно. Ме длительности терапии ИТК перед отменой лечения в группе пациентов с первой (n=54) и повторной отменой терапии (n=20) составила 6,8 года (4–22,2 года) и 10,2 года (7,2–16,4 года), соответственно (p=0,001). Ме длительности глубокого МО4.5 перед отменой лечения в группе пациентов с первой и повторной отменой терапии составила 4,4 года (2–12,1 года) и 7,5 года (4,6–14,7 года), соответственно ($p < 0,0001$).

Ме длительности наблюдения после отмены терапии ИТК на момент проведения анализа составила 38 месяцев (12–53 месяцев). Потеря БМО после отмены ИТК зарегистрирована у 38 из 74 пациентов (51%). У двух пациентов (2,7%) без потери БМО через 6 и 12 месяцев после отмены лечения была возобновлена терапия ИТК в сниженной дозе второго этапа в связи с развитием синдрома отмены, рефрактерного к противовоспалительной терапии.

Выживаемость без потери БМО после отмены терапии ИТК составила 54%, 47% и 47% через 12, 24 и 36 месяцев, соответственно (рисунок 4А). 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 отменой лечения (n=20) (p=0,12, рисунок 4Б).

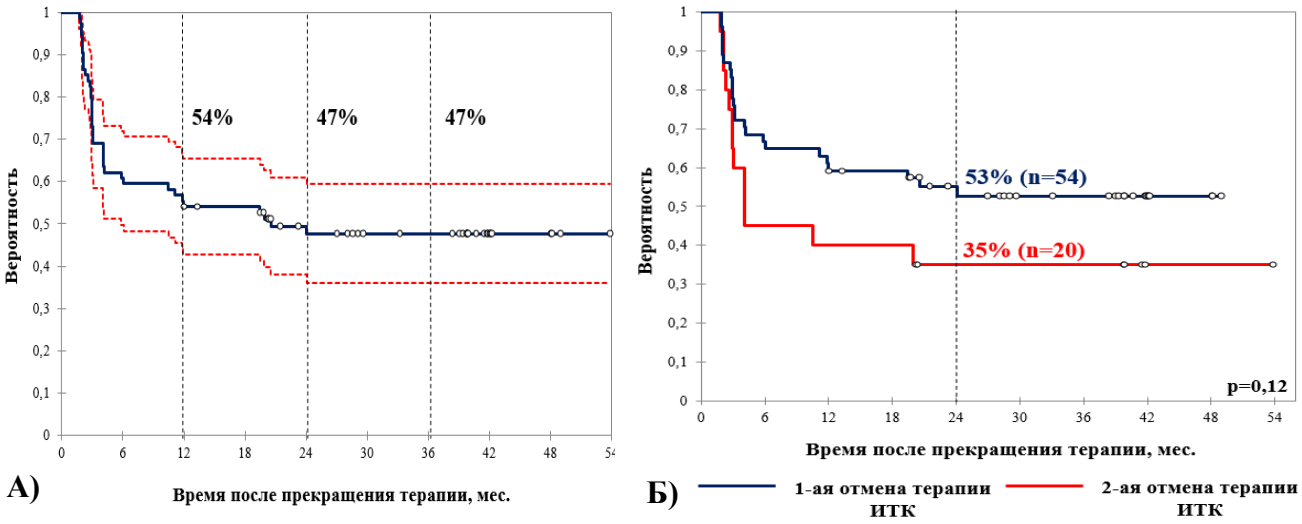


Рисунок 4 – Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии А) в общей группе пациентов (n=74); Б) у пациентов с первой (n=54) и повторной (n=20) отменой лечения.

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

Всем 38 пациентам, утратившим БМО в фазе наблюдения без терапии, была возобновлена терапия тем же ИТК в сниженных дозах второго 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).

Ме времени до восстановления БМО составила 3 месяца (3–7,5 месяцев). Кумулятивная частота восстановления БМО через 4 месяца наблюдения составила 74%, через 6 месяцев – 78%, через 7,5 месяцев – 100% (рисунок 5). Повторное повышение дозы ИТК до первого этапа потребовалось 11 из 38 пациентов (29%).

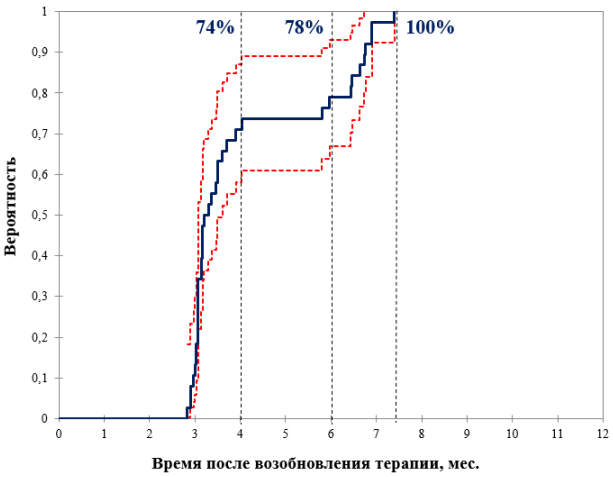


Рисунок 5 – Кумулятивная частота восстановления БМО у пациентов, возобновивших лечение ИТК в сниженных дозах после развития молекулярного рецидива (n=38).

Ме времени до восстановления глубокого МО4 составила 6 месяцев (3–24 месяца). Кумулятивная частота восстановления глубокого МО4 через 6 месяцев наблюдения составила 64%, через 12 месяцев – 92%, через 21 месяц – 97% (рисунок 6А). У 2 пациентов повторное повышение дозы до уровня первого этапа 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). Кумулятивная частота восстановления глубокого МО4.5 через 6 месяцев наблюдения составила 52%, через 12 месяцев – 79%, через 24 месяца – 97% (рисунок 6Б).

При медиане наблюдения 6 месяцев (3–28 месяцев) после возобновления терапии возврата к терапии стандартными дозами ИТК не потребовалось.

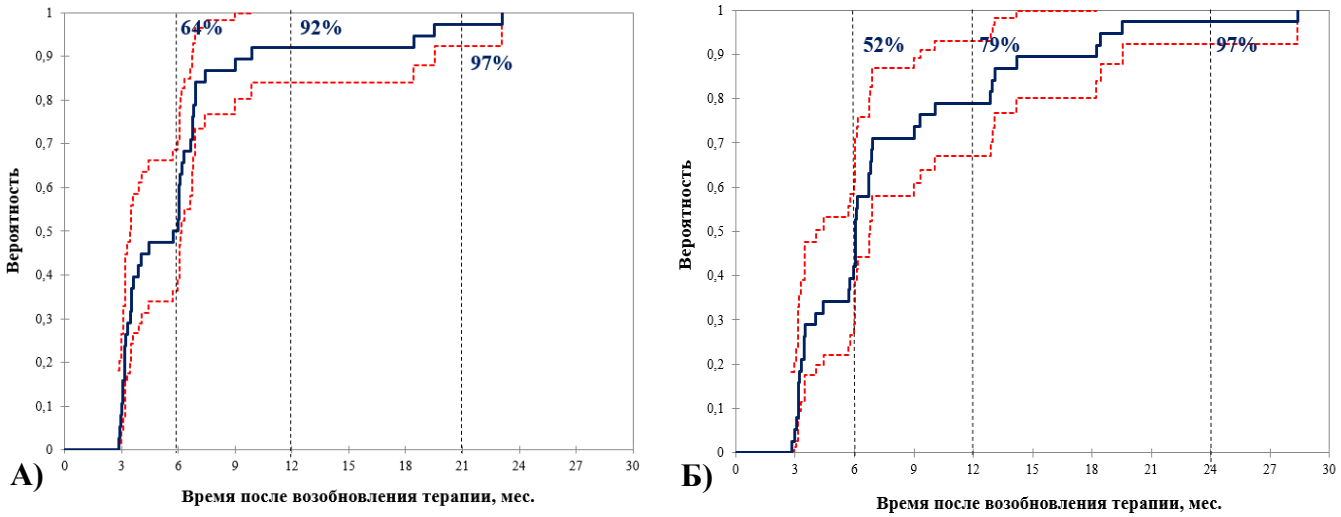
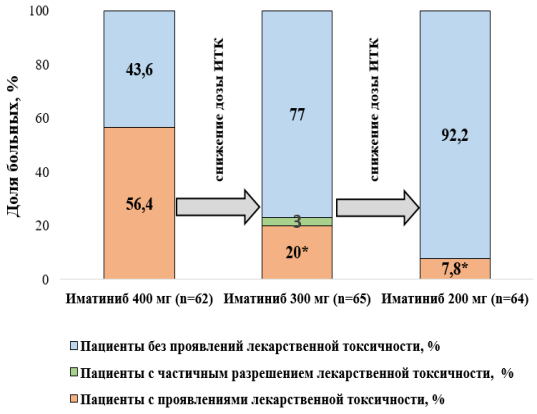


Рисунок 6 – Кумулятивная частота восстановления А) глубокого МО4 и Б) глубокого МО4.5 у пациентов, возобновивших лечение ИТК в сниженных дозах после развития молекулярного рецидива (n=38).

Характеристика лекарственной токсичности при включении в исследование и динамика ее разрешения после снижения дозы ИТК

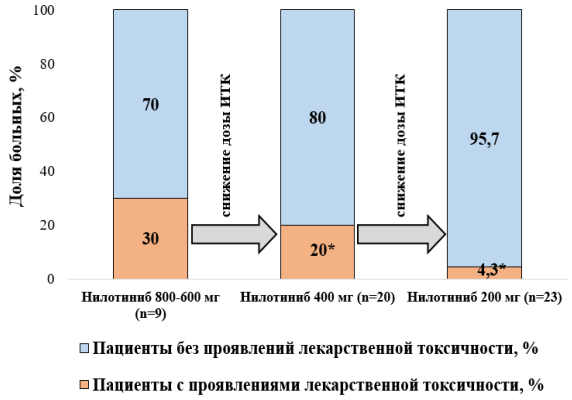
При включении в исследование у 48 из 102 пациентов (47%) отмечались признаки лекарственной токсичности 1–2 степени: у 39 пациентов (81%) – на фоне терапии иматинибом, у 9 пациентов (19%) – ИТК2. Негематологическая токсичность отмечалась у всех пациентов, гематологическая – у 4 больных.

В результате снижения дозы иматиниба с 400 мг до 200 мг/сут доля пациентов с лекарственной токсичностью уменьшилась с 56,4% до 7,8% (рисунок 7А); после снижения дозы нилотиниба с 800–600 мг до 200 мг/сут – с 30% до 4,3% (рисунок 7Б).



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).

А)



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).

Б)

Рисунок 7 – Распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия НЯ на фоне терапии А) иматинибом и Б) нилотинибом в различных дозах. *Значения приведены с точностью до одного десятичного знака; в выводах проценты округлены до целых чисел.*

Характеристика синдрома отмены ИТК и факторы, ассоциированные с его развитием

Синдром отмены (скелетно-мышечный болевой синдром) наблюдался у 15 из 74 пациентов (20%) только в фазе наблюдения без терапии ИТК и преимущественно был представлен артралгиями 1–2 степени выраженности (86,7%). В период терапии ИТК в сниженных дозах случаев синдрома отмены не отмечено.

У 12 пациентов (80%) синдром отмены полностью разрешился: у 8 – в период наблюдения без терапии, у 2 – после возобновления терапии ИТК из-за потери БМО и у 2 пациентов без потери БМО – после возобновления терапии ИТК в сниженной дозе из-за сохраняющегося выраженного суставного синдрома на фоне приема противовоспалительных препаратов.

При однофакторном анализе было выявлено, что у пациентов без синдрома отмены отмечался более длительный срок терапии ИТК в сниженных дозах перед прекращением лечения, чем у пациентов с его развитием: средняя продолжительность терапии составила 20 месяцев (12–46 месяцев) против 14 месяцев (12–30 месяцев) (p=0,04).

Концентрации иматиниба и нилотиниба в плазме при терапии в стандартных и сниженных дозах и их связь с клиническими исходами

Концентрацию иматиниба исследовали у 60 из 69 пациентов (86,9%): проанализировано 162 образца плазмы для C_{trough} и 112 образцов – для C_{max}. Концентрацию нилотиниба исследовали у 20 из 22 пациентов (91%): проанализировано 35 образцов плазмы для определения C_{trough} и 24

образца – для C_{max}. Средние значения C_{trough} и C_{max} иматиниба и нилотиниба представлены на рисунке 8.

При попарном сравнении выявлены статистически значимые различия C_{trough} иматиниба как между дозами 400 и 300 мг/сут, так и между 300 и 200 мг/сут, и значимые различия C_{max} между 300 и 200 мг/сут. Статистически значимых различий концентраций нилотиниба между дозами не получено.

	Иматиниб 400 мг/сут	**Иматиниб 300 мг/сут**	**Иматиниб 200 мг/сут**	**Всего образцов, n**
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
		p<0,0001*	p<0,0001*	
Среднее значение C_{max} (нг/мл), n образцов	–	1769 ± 607 n=56	1173,4 ± 435 n=56	n=112
			p<0,0001*	

	Нилотиниб 600 мг/сут	**Нилотиниб 400 мг/сут**	**Нилотиниб 200 мг/сут**	**Всего образцов, n**
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
		p=0,07	p=0,06	
Среднее значение C_{max} (нг/мл), n образцов	–	647,6 ± 168 n=13	537,1 ± 249 n=11	n=24
			p=0,06	

* различия достоверны; p — значение при сравнении указанных пар доз; данные представлены как M ± SD

Рисунок 8 – Средние значения C_{trough} и C_{max} иматиниба и нилотиниба в плазме при терапии в стандартных и сниженных дозах.

При приеме иматиниба в дозе 200 мг/сут у пациентов без потери глубокого МО4 значения C_{trough} и C_{max} были значимо выше, чем у пациентов с утратой глубокого МО4 (таблица 1).

Таблица 1 – Средние значения C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в дозе 200 мг/сут у пациентов с потерей и без потери глубокого МО4.

	Среднее значение C_{trough} иматиниба в плазме, нг/мл	**Среднее значение C_{max} иматиниба в плазме, нг/мл**
Пациенты без потери глубокого МО4, n образцов	612,8 ± 304 **n=42**	1306,9 ± 457 **n=42**

Продолжение таблицы 1

Пациенты с потерей глубокого МО4, n образцов	432,7 ± 214 **n=14**	1032,4 ± 239 **n=14**
Значение p	**0,02***	**0,01***
Данные представлены как M ± SD; C_{trough} – остаточная концентрация, C_{max} – максимальная концентрация, * – различия достоверны.		

По данным ROC-анализа для C_{trough} (AUC=0,7075; 95% ДИ 0,56–0,85; p=0,0051) ориентировочное пороговое значение, ниже которого может возрастать вероятность потери глубокого МО4, составило 445,5 нг/мл (чувствительность 78,6%, специфичность 61,9%); для C_{max} (AUC=0,7245; 95% ДИ 0,58–0,86; p=0,0017) пороговое значение составило 1132 нг/мл (чувствительность 92,9%, специфичность 69,1%).

При терапии иматинибом в дозе 200 мг/сут у пациентов с проявлениями лекарственной токсичности (n=5) значения C_{trough} и C_{max} были значимо выше, чем у пациентов без таковых (n=51) (таблица 2).

Таблица 2 – Средние значения C_{trough} и C_{max} иматиниба в плазме в дозе 200 мг/сут у пациентов с наличием и отсутствием проявлений лекарственной токсичности.

	Среднее значение C_{trough} иматиниба 200 мг/сут в плазме, нг/мл	**Среднее значение C_{max} иматиниба 200 мг/сут в плазме, нг/мл**
Пациенты с проявлениями лекарственной токсичности, n образцов	883,2 ± 166 **n=5**	1634,5 ± 393 **n=5**
Пациенты без проявлений лекарственной токсичности, n образцов	463,3 ± 203 **n=51**	1056,1 ± 333 **n=51**
Значение p	**0,003***	**0,0024***
Данные представлены как M ± SD; C_{trough} – остаточная концентрация, C_{max} – максимальная концентрация, * – различия достоверны		

По данным ROC-анализа для C_{trough} (AUC=0,9150; 95% ДИ 0,87–1,00; p < 0,0001) ориентировочное пороговое значение, выше которого может возрастать вероятность сохранения НЯ, составило 670,8 нг/мл (чувствительность 100%, специфичность 87,5%); для C_{max} (AUC=0,8150; 95% ДИ 0,59–1,00; p = 0,0066) пороговое значение составило 1450 нг/мл (чувствительность 80%, специфичность 90%).

Практические рекомендации

У больных ХМЛ в хронической фазе со стабильным глубоким МО4.5 (*BCR::ABL1* ≤ 0,0032%) длительностью не менее 24 месяцев целесообразно рассмотреть поэтапное снижение дозы ИТК (рисунок 9). Длительность терапии сниженными дозами должна составлять 12–24 месяца. Потеря глубокого МО4–МО4.5 без потери БМО на фоне терапии ИТК в сниженных дозах не требует безотлагательного повышения дозы.

Отмену терапии после наблюдения на терапии ИТК в сниженных дозах предпочтительнее рассматривать при общей длительности стабильного глубокого МО4.5 не менее 36 месяцев. При потере БМО (*BCR::ABL1* > 0,1%) необходимо возобновить терапию прежним ИТК в сниженной дозе и повысить дозу до ранее эффективной либо выполнить замену препарата при отсутствии восстановления БМО в течение 3–6 месяцев или при рецидиве лекарственной токсичности.

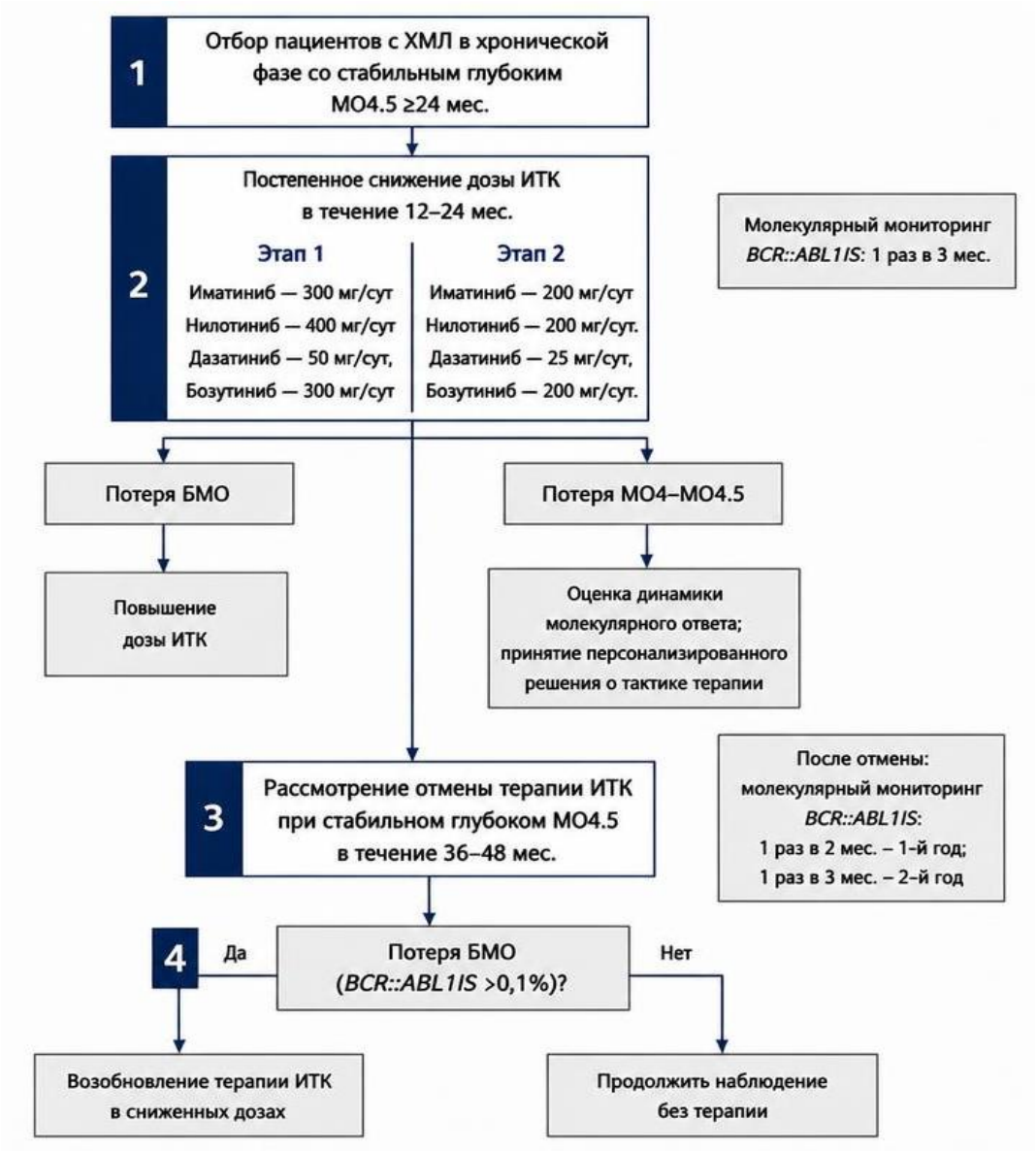


Рисунок 9 – Тактика ведения пациентов с ХМЛ на фоне терапии ИТК в сниженных дозах и после отмены лечения.

Заключение

В проспективном исследовании с включением 102 пациентов с ХМЛ продемонстрированы безопасность и эффективность терапии ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения у больных с длительным стабильным глубоким МО4.5, а также разработан и апробирован алгоритм возобновления терапии в сниженных дозах после развития молекулярного рецидива в период наблюдения без лечения.

Предложенная тактика может применяться в том числе у пациентов с резистентностью к иматинибу или неудачной попыткой отмены ИТК в анамнезе. Ключевое условие ее применения – регулярный молекулярно-генетический мониторинг для своевременного выявления потери МО (БМО, МО4 и МО4.5) и принятия решения о возобновлении терапии или коррекции дозы ИТК.

Преимущества данного подхода включают купирование хронической лекарственной токсичности, персонализацию лечения и подбор оптимальной дозы ИТК, что особенно актуально при наличии НЯ и у пожилых пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Случаев синдрома отмены на фоне терапии ИТК в сниженных дозах не выявлено, а более длительная терапия ИТК в сниженных дозах перед отменой лечения была ассоциирована с меньшей частотой развития синдрома отмены после прекращения терапии.

Клиническая значимость взаимосвязи между плазменными концентрациями ИТК и клиническими исходами требует дальнейшего изучения на более крупных когортах.

Выявленные пороговые значения – как концентраций иматиниба, так и длительности глубокого МО4.5 – носят описательный и ориентировочный характер и требуют дополнительного подтверждения на независимых выборках пациентов.

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 последовательным снижением 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Протокол наблюдения больных хроническим миелоидным лейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом на терапии сниженными дозами ингибиторов тирозинкиназ с последующей отменой лечения // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови // под ред. Е.Н. Паровичниковой // Шухов О.А., **Гурьянова М.А.,** Челышева Е.Ю., Петрова А.Н., Туркина А.Г. - ООО «Издательский дом Практика», 2024. – С. 395–411.

2. Успешный опыт длительного наблюдения больных хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ II поколения: описание клинических случаев и обзор литературы // **Гурьянова М.А.**, Челышева Е.Ю., Шухов О.А., Туркина А.Г. // Терапевтический архив. - 2020. Т. 92. – № 7. – С. 90–94. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000789

3. Возможности терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах у пациентов с хроническим миелолейкозом: обзор литературы // **Гурьянова М.А.**, Челышева Е.Ю., Туркина

А.Г. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2021. – Т. 14. – № 4. – С. 118–128. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-118-128

4. Российское проспективное нерандомизированное клиническое исследование по редукции доз ингибиторов тирозинкиназ с последующей полной отменой терапии у больных хроническим миелоидным лейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом READIT-2020 (обоснование, цель и основные задачи, дизайн, ожидаемые результаты) // Туркина А.Г., **Гурьянова М.А.**, Челышева Е.Ю., Шухов О.А. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 54–61. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-54-61.

5. Промежуточные результаты российского проспективного многоцентрового клинического исследования READIT-2020 (снижение дозы ингибиторов тирозинкиназ при ХМЛ, концентрация иматиниба/нилотиниба в плазме, сохранение молекулярного ответа, лекарственная токсичность) // **Гурьянова М.А.**, Казей В.И., Шухов О.А., Челышева Е.Ю., Никифорова А.Г., Соболев П.Д., Долов М.С., Гребенкин Д.Ю., Петрова А.Н., Быкова А.В., Немченко И.С., Кузьмина Е.А., Гаврилова Л.В., Кохно А.В., Туркина А.Г. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17. – № 4. – С. 347–359. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-347-359.

6. Анализ концентрации иматиниба и нилотиниба в плазме в различных дозах у больных хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом. // **Гурьянова М.А.,** Шухов О.А., Челышева Е.Ю., Никифорова А.Г., Горбачева С.Ю., Гребенкин Д.Ю., Петрова А.Н., Немченко И.С., Быкова А.В., Цыба Н.Н., Казей В.И., Туркина А.Г. // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67. – № S2. – С. 102–103.

7. The results of the Russian prospective study of reduction and discontinuation treatment of TKI (READIT-2020) in chronic myeloid leukemia patients with deep molecular response. // **Gurianova M.,** Shukhov O., Chelysheva E., Petrova A., Bykova A., Nemchenko I., Kuzmina E., Gavrilova L., Turkina A. // HemaSphere. – 2023. – Т. 7. – № S3. – С. e117994a.

8. Результаты наблюдения в ремиссии без лечения с предшествующей терапией сниженными дозами ингибиторов тирозинкиназ в рамках проспективного исследования READIT-2020. // **Гурьянова М.А.,** Шухов О.А., Челышева Е.Ю., Петрова А.Н., Быкова А.В., Немченко И.С., Гаврилова Л.В., Кузьмина Е.А., Степанова Е.А., Судариков А.Б., Цыба Н.Н., Куликов С.М., Кохно А.В., Туркина А.Г. // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69. – № 2 S1. – С. 205.

9. Results of the molecular response evaluation and TKI dose adjustment in chronic myeloid leukemia patients in prospective study of reduction and discontinuation treatment of TKI (READIT). //

Shukhov O., **Gurianova M.,** Chelysheva E., Petrova A., Bykova A., Nemchenko I., Sudarikov A., Kuzmina E., Gavrilova L., Kokhno A., Turkina A. // Blood. – 2024. – Т. 144. – № S1. – С. 4539.

10. Результаты исследования «READIT» по редукции доз ингибиторов тирозинкиназ и отмене терапии у больных хроническим миелоидным лейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом. // Шухов О.А., Челышева Е.Ю., Величко А.Н., **Гурьянова М.А.,** Немченко И.С., Быкова А.В., Кузьмина Е.А., Гаврилова Л.В., Судариков А.Б., Степанова Е.А., Кохно А.В., Туркина А.Г. // Гематология и трансфузиология. – 2026. – Т. 71. – № 2 S1. – С. 444.

11. Results of two-step reduced dose TKI therapy followed by treatment-free observation in CML patients in READIT (study of reduction and discontinuation treatment of TKI) and post-study follow-up. // Petrova A., Chelysheva E., **Gurianova M.,** Shukhov O., Kuzmina E., Bykova A., Nemchenko I., Gavrilova L., Valitova A., Sudarikov A., Kohno A., Turkina A. // HemaSphere. – 2026. – Т. 10. – № S1. – С. 810–811.

Список сокращений

БМО – большой молекулярный ответ

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

ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

ИТК2 – ингибиторы тирозинкиназ второго поколения

Me – медиана

МО – молекулярный ответ

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

НЯ – нежелательные явления

ПЦР – полимеразная цепная реакция

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

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

C_{trough} – остаточная концентрация ИТК в плазме

C_{max} – максимальная концентрация ИТК в плазме

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

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

IS – International scale (международная шкала оценки уровня транскрипта *BCR::ABL1*)