

Ремиссия без лечения у больных хроническим миелолейкозом: обзор литературы

А.Н. Петрова, Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Анна Николаевна Петрова ar996@mail.ru

Терапия ингибиторами тирозинкиназ радикально изменила течение хронического миелолейкоза, значительно повысив выживаемость и снизив риск прогрессирования заболевания. У 50–70 % пациентов удается достичь низкого или неопределяемого уровня минимальной остаточной болезни – глубокого молекулярного ответа. Длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ примерно у трети больных сопровождается развитием токсичности и снижает качество жизни, что определяет актуальность вопроса безопасного прекращения лечения.

В условиях клинических исследований у больных с длительным глубоким молекулярным ответом показана возможность сохранения ремиссии без лечения примерно в 40–60 % случаев; при этом все пациенты с молекулярным рецидивом вновь достигают ремиссии после возобновления терапии ингибиторами тирозинкиназ. В настоящее время проводится поиск клинических и молекулярно-генетических факторов для определения групп пациентов, имеющих наибольшую вероятность сохранения ремиссии без лечения. Предполагается, что прекращение терапии ингибиторами тирозинкиназ может улучшить качество жизни пациентов, однако в 30 % случаев наблюдается синдром отмены, проявляющийся возникновением или ухудшением ранее существовавшего болевого синдрома в суставах, мышцах и костях. Механизмы развития этого явления на данный момент неясны.

Таким образом, многие вопросы, касающиеся ремиссии без лечения, требуют изучения, что определяет важность проведения клинических исследований в этой области.

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

Для цитирования: Петрова А.Н., Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г. Ремиссия без лечения у больных хроническим миелолейкозом: обзор литературы. Онкогематология 2019;14(3):12–22.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-12-22

Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: literature review

A.N. Petrova, E.Yu. Chelysheva, A.G. Turkina

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Tyrosine kinase inhibitors have radically changed the course of chronic myeloid leukemia, significantly increasing survival and reducing the risk of disease progression. Nearly 50–70 % of patients achieve a consistently low or undetectable level of minimal residual disease – a deep molecular response. The long-term tyrosine kinase inhibitors treatment in about one-third of patients is accompanied by toxicity which impairs the quality of life. Therefore, the safe treatment discontinuation is relevant.

The results of clinical trials have shown 40–60% possibility of maintaining treatment-free remission in patients with long-term deep molecular response; however, all patients with molecular relapse regain molecular remission after the resumption of tyrosine kinase inhibitors therapy. Currently, clinical and biological factors associated with maintaining treatment-free remission are being studied.

It is assumed that cessation of tyrosine kinase inhibitors therapy can improve the quality of life, but approximately 30 % of patients are reporting musculoskeletal pain – so called “withdrawal syndrome” – that begins or worsens after stopping tyrosine kinase inhibitors therapy.

The mechanisms for the development of this phenomenon are currently unclear.

Thus, many aspects concerning treatment-free remission require to be studied, which determines the importance of clinical trials in this area.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor, deep molecular response, treatment free remission

For citation: Petrova A.N., Chelysheva E.Yu., Turkina A.G. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(3):12–22.

Введение

С момента внедрения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в клиническую практику ежедневный прием этих препаратов является стандартом терапии

хронического миелолейкоза (ХМЛ). Пожизненная терапия ИТК многократно уменьшает риск прогрессирования заболевания до продвинутых фаз, однако лечение у значительной части пациентов

сопровождается развитием токсичности, что снижает качество жизни.

Десятилетия спустя исследователи ставят перед собой новую цель — достижение длительной глубокой ремиссии без необходимости пожизненного приема ИТК.

Результаты современных исследований показывают, что больные ХМЛ, у которых достигнут стабильный глубокий молекулярный ответ (МО), могут безопасно прекратить терапию без возникновения рецидива. Более того, те, у кого возникает молекулярный рецидив, вновь достигают ремиссии после возобновления лечения ИТК. На основании накопленной информации о ремиссии без лечения (РБЛ) в современных рекомендациях предлагается изменить тактику ведения больных ХМЛ, у которых был получен стабильный глубокий МО на фоне длительной терапии ИТК.

Однако с учетом потенциальных рисков, ассоциированных с прекращением лечения, необходимо разработать оптимальные критерии безопасной остановки терапии ИТК в широкой клинической практике.

Успехи терапии ингибиторами тирозинкиназ

Кардинальное изменение прогноза ХМЛ стало возможно благодаря внедрению первого ИТК (иматиниб) и ИТК 2-го поколения (ИТК2) (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб). Естественное течение заболевания кардинально изменилось [1], и общая выживаемость больных ХМЛ значительно возросла, более того, отмечается тенденция к увеличению летальности от причин, не связанных с ХМЛ [2].

По данным отечественных и зарубежных авторов, у больных с хронической фазой ХМЛ, получавших терапию иматинибом в 1-й линии, 10-летняя общая выживаемость составляет 85–87 % [3–5]. Результаты исследований, проводимых в крупных научных центрах, часто лучше, чем результаты реальной клинической практики, однако данные популяционных регистров также подтверждают повышение выживаемости с внедрением ИТК. Относительная 5-летняя выживаемость за первое десятилетие применения ИТК составила около 70 %, тогда как в предшествующий период времени, когда интерферон (ИФН) или аллогенная трансплантация костного мозга были стандартами лечения ХМЛ, относительная выживаемость пациентов была ниже на 10–20 % [6].

В результате применения современной терапии ИТК относительная выживаемость больных ХМЛ в настоящее время близка к таковой в общей популяции. С учетом того, что в развитых странах средний возраст популяции постоянно увеличивается, можно предположить, что заболеваемость ХМЛ будет расти, а число пациентов неуклонно увеличиваться. Ежегодно в Европе диагностируют 5000 новых случаев болезни. По прогнозам исследований, в США пик распространенности ХМЛ будет достигнут в 2050 г., число

пациентов увеличится в 9 раз по сравнению с 2000 г. и составит примерно 180 тыс. [7]. С учетом этих данных пожизненное обеспечение ИТК все возрастающего числа больных становится ощутимым финансовым бременем для государства и довольно часто для самих пациентов с ХМЛ.

Глубокий молекулярный ответ

В исследовании III фазы IRIS, в котором изучалась эффективность иматиниба по сравнению с терапией ИФН и цитарабином, полный цитогенетический ответ (ПЦО) наблюдался у 73,8 % пациентов, применявших иматиниб, и у 8,5 % пациентов, получавших терапию ИФН [8]. При терапии ИТК был достигнут настолько низкий уровень минимальной остаточной болезни (МОБ), что у большинства пациентов применение стандартного цитогенетического исследования было неинформативно после 6 мес лечения иматинибом, и для оценки МО требовался более чувствительный метод [9]. Такой терапевтический успех способствовал широкому внедрению молекулярного мониторинга методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, определяющей уровень химерного транскрипта BCR-ABL с чувствительностью 10^{-4} – 10^{-5} . Цели терапии все больше стали основываться на результатах молекулярных исследований, что было изложено в соответствующих зарубежных руководствах [10, 11] и российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХМЛ [12].

Достижение большого МО (БМО); (уровень BCR-ABL $\leq 0,1$ %) в 1-й год терапии ИТК — приоритетная цель лечения, так как предполагает очень высокий уровень выживаемости без прогрессирования [10, 12]. У части пациентов, достигших БМО, продолжение терапии ИТК ведет к постепенному углублению МО, вплоть до неопределяемого уровня транскрипта BCR-ABL [13]. Порог определяемого уровня МОБ зависит от чувствительности используемого метода анализа. Поэтому было принято решение уйти от понятия неопределяемого уровня МОБ к фиксированным значениям глубины МО [14].

Определение глубокого МО в настоящее время включает:

- глубокий МО4 (МО4) — МО с определяемым уровнем транскрипта BCR-ABL $\leq 0,01$ % по международной шкале (IS) (или снижение уровня экспрессии транскрипта BCR-ABL на 4 порядка (4 логарифма) по сравнению с исходным уровнем), включая отсутствие определяемого транскрипта BCR-ABL при наличии >10 тыс. копий транскрипта ABL;
- глубокий МО4,5 (МО4,5) — МО с определяемым уровнем транскрипта BCR-ABL $\leq 0,0032$ % (IS) (или снижение уровня экспрессии транскрипта BCR-ABL на 4,5 логарифма по сравнению с исходным уровнем), включая

отсутствие определяемого транскрипта BCR-ABL при наличии >32 тыс. копий транскрипта ABL;

- глубокий МО5 (МО5) – МО с определяемым уровнем транскрипта BCR-ABL $\leq 0,001$ % (IS) или неопределяемый уровень BCR-ABL при наличии >100 тыс. копий транскрипта ABL.

Образцы крови, содержащие <10 тыс. или <32 тыс. копий транскрипта ABL, считаются не подлежащими оценке в отношении глубокого МО4 и глубокого МО4,5 соответственно.

Вероятно, при эффективной терапии уровень МОБ должен снижаться до тех пор, пока лечение продолжается. Следует отметить более высокий процент достижения глубокого МО4,5 при применении терапии ИТК2 по сравнению с иматинибом, что было показано в клинических исследованиях ENESTnd и DASISION. В исследовании III фазы ENESTnd частота достижения МО4,5 за 5 лет терапии составила 54 % для нилотиниба в дозе 600 мг против 31 % для иматиниба в дозе 400 мг [15]. В исследовании DASISION, в котором сравнивалась терапия дазатинибом в дозе 100 мг с терапией иматинибом в дозе 400 мг, МО4,5 был достигнут за 5 лет терапии в 42 и 33 % случаев соответственно [16].

Проблемы длительной терапии ингибиторами тирозинкиназ

Больные ХМЛ вынуждены продолжать лечение непрерывно в течение многих лет, и со временем на первый план для них выходит проблема нежелательных явлений приема ИТК. У пациентов, получавших терапию различными ИТК, приблизительно в трети случаев наблюдаются побочные эффекты средней и тяжелой степени тяжести, обусловленные приемом ИТК [17]. Важно, что тяжесть побочных эффектов не уменьшается с течением времени. Исследования выявили нарушение как физического, так и психического состояния у пациентов с ХМЛ в возрасте до 60 лет, принимавших иматиниб, в возрасте старше 60 лет состояние здоровья обычно соответствовало возрастным нормам [18].

В результате длительной терапии ИТК2 постепенно нарастает частота менее распространенных, но более тяжелых нежелательных явлений, возникающих в течение месяцев и даже лет лечения. Эти нежелательные явления включают плевральный выпот и легочную гипертензию при терапии дазатинибом [19] и сосудистые события (ишемическая болезнь сердца, окклюзионные заболевания периферических артерий, нарушение мозгового кровообращения) при лечении нилотинибом [20]. Иматиниб относительно безопасен в плане возникновения таких серьезных побочных эффектов, однако описаны случаи прогрессирующего снижения клубочковой фильтрации [21]. Для женщин детородного возраста, больных ХМЛ, важным фактом

является установленная в исследованиях тератогенность ИТК [22].

Очевидно, что для многих пациентов с ХМЛ при стабильной глубокой ремиссии заболевания актуальна возможность безопасного прерывания лечения ИТК и наблюдения без терапии [23].

Первые клинические исследования по изучению ремиссии без лечения

Сохранение стабильно низкого уровня МОБ без необходимости продолжения терапии принято обозначать термином «ремиссия без лечения».

В 2002 г. F.X. Mahon и соавт. докладывали о результатах наблюдения без лечения небольшой группы пациентов, достигших ПЦО на фоне терапии ИФН и имеющих неопределяемый уровень BCR-ABL. Выживаемость без потери ПЦО не отличалась в группе больных, прекративших лечение, по сравнению с контрольной группой пациентов, остававшихся на терапии ИФН, и составила 53 % [24].

В 2004 г. французской группой исследователей было организовано пилотное исследование STIM-Pilot по прекращению терапии у 12 пациентов, имеющих в течение длительного времени неопределяемый уровень BCR-ABL. Результатом явилось сохранение молекулярной ремиссии у 6 (50 %) пациентов при сроке наблюдения 24 мес [25].

Возможность длительного наблюдения большой группы больных ХМЛ ($n = 100$) без терапии ИТК впервые была описана в проспективном многоцентровом исследовании STIM (STop IMatinib). В исследование включались пациенты, получавшие терапию иматинибом не менее 3 лет, у которых в течение 2 лет и более сохранялся неопределяемый уровень МОБ. Половина пациентов до терапии иматинибом получала лечение ИФН. Вероятность поддержания глубокого МО в течение как минимум 12 мес составила 41 % [26]. Последующее наблюдение этой группы пациентов (исследование STIM1) подтвердило стабильность сохранения ремиссии без лечения в течение длительного срока: 5-летняя выживаемость без молекулярного рецидива составила 38 % [27].

В австралийском исследовании TWISTER сообщалось о практически идентичных результатах у 40 пациентов со схожими клиническими характеристиками [28]. В обоих исследованиях отмечено, что у большинства пациентов был восстановлен глубокий МО в течение 3–6 мес после возобновления терапии иматинибом. В TWISTER лечение возобновлялось при потере отрицательного уровня МОБ в 2 последовательных анализах; в STIM – при 10-кратном (1 логарифм) увеличении уровня BCR-ABL.

Таким образом, первые исследования выявили основные важные закономерности при наблюдении больных ХМЛ в ремиссии без терапии: 1) большинство молекулярных рецидивов (до 95 %) возникали

в первые 6 мес после прекращения лечения, а на более поздних сроках наблюдения такие случаи были единичными; 2) глубокий МО восстанавливался при возобновлении терапии, что доказывало безопасность применения подхода РБЛ.

Изменение критериев включения и возобновления терапии в более поздних клинических исследованиях

Во французском наблюдательном исследовании A-STIM (According-STIM) в группе из 80 пациентов применяли те же критерии включения, что и в более ранних исследованиях, однако в A-STIM впервые использовали менее строгое определение молекулярного рецидива как критерия для возобновления лечения [29]. Пациенты, потерявшие неопределяемый уровень транскрипта BCR-ABL, оставались под наблюдением без терапии и возобновляли лечение иматинибом только при потере БМО (BCR-ABL >0,1 %). При этом доля пациентов с сохранявшимся БМО составила 61 % при сроке наблюдения 2 года. Примечательно, что у половины пациентов, сохраняющих РБЛ, периодически или постоянно определялся транскрипт BCR-ABL в периферической крови, однако в течение более чем 2 лет у этих больных не произошло потери БМО. Результаты A-STIM продемонстрировали, что появление/сохранение низкого уровня транскрипта BCR-ABL после прекращения лечения не обязательно ведет к рецидиву заболевания.

Согласно результатам корейского исследования KIDS (Korean Imatinib Discontinuation Study), которое включило 90 пациентов, получавших иматиниб, 59 % больных сохраняли БМО в течение 2 лет [30]. Как и в других исследованиях по прекращению терапии иматинибом, в большинстве случаев потеря БМО происходила вскоре после отмены терапии: медиана времени до потери БМО составила 3,3 мес.

В 2013 г. французская группа исследователей опубликовала промежуточные результаты исследования STIM2, которое включало только пациентов, получавших иматиниб *de novo*, без предшествующей терапии ИФН. Предварительный анализ показал частоту РБЛ, схожую с таковой в исследованиях KIDS и A-STIM, — около 60 % [31]. Поскольку в настоящее время все пациенты получают ИТК *de novo*, клинические исследования, подобные STIM2, дали возможность изучить влияние терапии иматинибом и шкалы риска Sokal на поддержание РБЛ без влияния на результат эффектов предшествующей терапии ИФН.

В самом крупном ($n = 821$) международном многоцентровом исследовании EURO-SKI впервые использовались менее строгие критерии включения, чем в более ранних исследованиях: длительность терапии не менее 3 лет, глубокий МО4,0 в течение как минимум 12 мес; показанием для возобновления лечения являлась потеря БМО. В EURO-SKI вошли пациенты, получавшие терапию иматинибом (как *de novo*, так и после ИФН), нилотинибом и дазатинибом

в любой линии терапии, однако пациенты с предшествующей резистентностью к терапии ИТК не включались. Исследование в настоящий момент продолжается. По результатам предварительного анализа выживаемость без молекулярного рецидива снижалась с течением времени и составила 60, 56, 49 и 47 % через 6, 12, 24 и 36 мес соответственно [32]. Результаты EURO-SKI подтверждают вероятность развития поздних рецидивов и необходимость регулярного молекулярного мониторинга в течение всего периода наблюдения без терапии.

Клинические исследования по изучению ремиссии без лечения после отмены ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (нилотиниба, дазатиниба)

Исследования по прекращению терапии ИТК2 стартовали относительно недавно, но результаты нескольких из них уже опубликованы. Данные представляют большой интерес, так как терапия ИТК2 в 1-й линии при ХМЛ ассоциирована с более быстрым снижением уровня транскрипта BCR-ABL и более высокой частотой достижения глубокого МО по сравнению с иматинибом [15, 31]. Переход на нилотиниб во 2-ю линию лечения также повышает вероятность достижения глубокого МО [33]. Эти данные позволили предположить, что терапия ИТК2 может повысить вероятность успеха применения стратегии РБЛ. Однако в настоящий момент в исследованиях не получено информации о повышении вероятности сохранения РБЛ после прекращения терапии дазатинибом или нилотинибом по сравнению с иматинибом.

Прекращение терапии нилотинибом наиболее изучено в нескольких исследованиях. В проспективное исследование ENESTfreedom включались больные, получавшие нилотиниб в 1-й линии терапии и достигшие МО4,5. После фазы консолидации, длившейся 1 год, 190 пациентов, сохранивших в течение этого времени глубокий МО4,5, вступили в фазу наблюдения без терапии [34]. В исследовании ENESTop также после 1 года консолидации наблюдались без терапии 126 больных, получавших нилотиниб во 2-й линии после непереносимости или неудачи лечения иматинибом [35]. Потеря БМО являлась критерием возобновления лечения в обоих исследованиях. По предварительным результатам, частота сохранения РБЛ через 12 мес наблюдения составила 51 % в ENESTfreedom и 58 % в ENESTop. Следует отметить, что при сравнении групп пациентов, перешедших на нилотиниб во 2-й линии терапии вследствие резистентности и непереносимости, не было получено статистически значимых различий в частоте РБЛ [35].

Однако в других исследованиях по прекращению терапии ИТК2 фактор предшествующей резистентности имел значение для сохранения РБЛ. Японское проспективное исследование DADI включало 63 пациента, получавших дазатиниб во 2-й линии терапии [36]. Прерыванию лечения предшествовала фаза

консолидации в течение 1 года. Большинство пациентов были переведены на дазатиниб из-за непереносимости иматиниба либо по их собственному желанию; лишь у 21 % больных были признаки резистентности по критериям ELN. Лечение возобновлялось при потере МО4, подтвержденной однократно. Частота РБЛ составила 58 % среди пациентов, перешедших на дазатиниб вследствие непереносимости, тогда как у пациентов с резистентностью или субоптимальным ответом на иматиниб – лишь 8 %.

Более низкая частота РБЛ у пациентов на фоне 2-й линии лечения после неудачи терапии иматинибом также наблюдалась по данным французского исследования STOP 2G-ТКИ [37]. Исследование включало пациентов, получавших нилотиниб или дазатиниб в 1-й или последующих линиях терапии в течение 3 лет и более при длительности МО4,5 не менее 2 лет. При этом отрицательное влияние резистентности к иматинибу в анамнезе было менее выражено. Так, частота РБЛ к 12 мес наблюдения составила 42 % у пациентов, переведенных на ИТК2 из-за субоптимального ответа или резистентности к иматинибу, против 67 % пациентов с оптимальным ответом, переведенных на терапию ИТК2 вследствие непереносимости.

Прогностические факторы сохранения ремиссии без лечения

Результаты исследований показали, что при стабильном глубоком МО возможно безопасное прекращение лечения при условии регулярного мониторинга уровня экспрессии BCR-ABL [26–28, 32, 35, 37]. Общими чертами для всех исследований РБЛ является включение пациентов с длительностью предшествующей терапии ИТК не менее 3 лет и стабильным глубоким МО (МО4–МО4,5) сроком не менее 1–2 лет. Однако выживаемость без молекулярного рецидива после отмены ИТК, по данным разных исследований, варьирует от 40 до 60 % [38]. Поэтому для определения группы пациентов, у которых наиболее высока вероятность сохранения РБЛ, в настоящее время проводится поиск клинических факторов, потенциально влияющих на успех данного подхода.

Изучено большое число параметров, прогнозирующих вероятность сохранения РБЛ: возраст, пол, тип транскрипта BCR-ABL (b2a2 по сравнению с b3a2), группа риска Sokal, предлеченность ИФН, различные ИТК, достижение раннего МО через 3 мес после начала терапии, время до достижения глубокого МО, субоптимальный ответ или резистентность к ИТК, общая длительность терапии ИТК, глубина (МО4 против МО4,5) и продолжительность глубокого МО, сопутствующие заболевания, наличие синдрома отмены ИТК, количество НК-клеток и субпопуляции Т-лимфоцитов.

Среди вышеперечисленных параметров общая продолжительность терапии ИТК наиболее часто

отмечается исследователями как значимый фактор прогноза сохранения РБЛ. В исследовании STIM1 вероятность сохранения РБЛ при сроке терапии ИТК более или менее 4,5 года перед прекращением терапии составила 50 % против 22 % соответственно [27], в EURO-SKI при длительности терапии более 5,8 года – 63 % против 41 % для больных, получавших терапию меньше этого срока [32]. В канадском исследовании TRAD при сопоставлении результатов при сроке терапии ИТК более и менее 8,7 года вероятность сохранения РБЛ составила 80,5 и 34,6 % соответственно [39].

Спорным остается вопрос о значении глубины МО (МО4 против МО4,5) на момент отмены терапии. В ряде исследований отмечено, что более глубокий МО коррелирует с высокой вероятностью сохранения РБЛ [39–41], в то время как в предварительном анализе крупнейшего на сегодняшний день исследования EURO-SKI не выявлено статистически значимого влияния глубины МО [32].

В нескольких исследованиях сообщается, что продолжительность глубокого МО также является важным фактором сохранения РБЛ. По данным EURO-SKI, при длительности глубокого МО более 3,1 года и менее 3,1 года вероятность сохранения БМО к 6 мес отмены терапии составила 61 и 44 % соответственно. При этом каждый дополнительный год поддержания на лечении МО4,0 увеличивал вероятность сохранения РБЛ к 6 мес отмены терапии на 3 % [32]. Аналогичным образом в исследовании TRAD показано, что вероятность сохранения РБЛ к 6 мес возрастает по мере увеличения длительности МО4,0 на фоне терапии иматинибом и составляет 41, 70,4 и 94,4 % для сроков поддержания МО4 в течение $\leq 7,8$; $> 7,8$ и $\geq 10,6$ года соответственно [39].

Однако продолжительность глубокого МО, как правило, взаимосвязана с продолжительностью воздействия ИТК. Результаты исследования EURO-SKI показали, что именно длительность глубокого МО является более важным фактором успеха поддержания РБЛ, чем длительность терапии [32]. Этот результат может просто отражать тот факт, что более быстрое достижение МО на фоне терапии ИТК является показателем чувствительности лейкозных клеток к воздействию ИТК и может быть предиктором более длительного сохранения глубокого МО. В некоторых исследованиях показано, что ранний МО положительно влияет на вероятность достижения глубокого МО, а в дальнейшем и на вероятность сохранения РБЛ [28, 42].

Как было показано в исследованиях DADI и STOP 2G-ТКИ, предшествующая резистентность к терапии ИТК (в соответствии с критериями ELN) является важным предиктором низкой вероятности сохранения РБЛ [35, 37].

Другие факторы прогноза, ассоциированные с более высокой частотой развития молекулярного рецидива, включая молодой возраст [41, 42] и высокую

группу риска по Sokal [26, 28], реже упоминаются как значимые для сохранения РБЛ. Терапия ИФН, предшествующая ИТК, отмечается некоторыми исследователями как предиктор поддержания РБЛ [26].

В России в 2017 г. подведены итоги наблюдательного исследования РБЛ, включившего 70 пациентов с глубоким МО (как минимум МО4,0) в течение не менее 1 года на момент прекращения лечения, и остановивших лечение по разным причинам (токсичность ИТК, беременность, желание пациентов, отсутствие обеспечения ИТК). Включались пациенты, получавшие лечение иматинибом и ИТК2 как в 1-й, так и во 2-й линии терапии, в том числе с предшествующей резистентностью к ИТК. Выживаемость без терапии через 6, 12 и 24 мес наблюдения составила 69, 50 и 39 % соответственно, что сопоставимо с международными данными, однако следует учесть, что 9 % больных возобновляли терапию без потери БМО. Единственным достоверно значимым для прогноза сохранения РБЛ фактором оказалась группа риска Sokal, хотя наблюдалась тенденция к большей вероятности сохранения БМО у больных с длительностью МО4 более 2 лет на момент включения и терапией ИФН в анамнезе. В данном исследовании не отмечено отрицательного влияния предшествующей резистентности к терапии 1-й линии иматинибом на вероятность сохранения РБЛ, что может быть связано с малым числом наблюдений [43].

Повторное прекращение терапии

Пациентам с молекулярным рецидивом после первой попытки сохранения РБЛ вновь возобновляется терапия, в большинстве случаев тем же ИТК. Недавно французской группой исследователей описана возможность сохранения РБЛ в случае повторной отмены терапии. В исследование RE-STIM включались больные с неудачей первой попытки отмены ИТК в ходе различных клинических испытаний (STIM, A-STIM, EUROSKI), у которых после возобновления терапии сохранялся в течение ≥ 1 года неопределяемый уровень транскрипта BCR-ABL при чувствительности 4,5 логарифма (медиана длительности 2-го периода терапии 2,1 года). Вероятность повторного сохранения РБЛ составила 35 % через 3 года наблюдения [44]. Однако важно отметить, что критерии молекулярного рецидива в ходе первой попытки РБЛ различались — у части больных это была потеря неопределяемого МО4,5, у других — потеря БМО.

В исследовании RE-STIM выявлена зависимость сохранения РБЛ как при первой, так и при второй попытке отмены терапии от уровня МОБ через 3 мес в ходе первого периода наблюдения без лечения. В подгруппах пациентов, сохранявших неопределяемый МО4,5 и потерявших МО4,5, но сохранявших БМО через 3 мес после первой попытки РБЛ, вероятность повторного поддержания РБЛ составила 46 и 31 % соответственно. Примечательно, что у всех

больных, потерявших БМО к 3 мес первого периода наблюдения без терапии, при повторной отмене также развивался молекулярный рецидив [44]. Таким образом, при использовании потери БМО как критерия молекулярного рецидива неудача попытки РБЛ представляется отрицательным фактором для успешного повторного наблюдения без терапии.

Согласно данным RE-STIM частота сохранения РБЛ в течение первого периода без терапии также достоверно больше в группе пациентов, сохранявших неопределяемый МО4,5 к 3 мес, по сравнению с больными, потерявшими его: 72 % против 27 % через 36 мес наблюдения. Сходные данные получены в исследовании STOP 2G-ТКИ, в котором сохранение МО4,5 к 3 мес после отмены ИТК также явилось благоприятным маркером поддержания РБЛ, вероятность которой составляла 81,8 % против 17,8 % у пациентов, потерявших МО4,5 к этому сроку [37].

Безопасность пациентов, участвующих в клинических исследованиях ремиссии без лечения

Решающим условием для безопасного наблюдения больных в РБЛ является своевременный молекулярный контроль методом ПЦР, который обычно проводится ежемесячно в первые полгода после прекращения лечения и далее 1 раз в 2–3 мес. Также важно, чтобы молекулярное исследование выполнялось в стандартизированной лаборатории и результат выражался по международной шкале, только в этом случае значения БМО и глубокого МО могут быть определены достоверно.

У пациентов с молекулярным рецидивом в условиях клинических исследований терапия быстро возобновлялась, чаще всего с использованием того же ИТК, что и до прекращения лечения (за исключением ситуаций, когда необходима была смена терапии, например в случае развития значительной токсичности).

Согласно результатам клинических исследований РБЛ у большинства пациентов был восстановлен глубокий МО после возобновления лечения ИТК [27, 28, 32, 34–37, 41, 43], что свидетельствует о безопасности наблюдения без терапии в отношении развития вторичной резистентности при условии строгого молекулярного контроля и своевременного возобновления терапии. Среди всех опубликованных данных имеются лишь 2 исключения. В первом случае потеря БМО сопровождалась появлением мутации гена BCR-ABL F359V, определяющей резистентность к нилотинибу [34]. В исследовании A-STIM у 1 пациента произошла трансформация заболевания в лимфоидный бластный криз. Этот пациент отличался от современной популяции больных ХМЛ тем, что терапия иматинибом была начата у него через 10 лет от момента постановки диагноза. БМО был потерян после прекращения терапии, восстановлен после возобновления лечения, однако через 8,5 мес у пациента развивался бластный криз [29]. Несмотря на то что формально связь с попыткой

остановки терапии не была установлена, в текущих и будущих исследованиях требуется настороженность в отношении развития подобной ситуации.

Синдром отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ

Предполагается, что прекращение терапии приведет к исчезновению побочных эффектов ИТК, и действительно, большинство нежелательных явлений, связанных с лечением, регрессируют после отмены терапии [45]. Однако, по данным исследований, примерно в 30 % случаев наблюдается появление или ухудшение ранее существующего болевого синдрома в суставах, мышцах и костях, а в некоторых случаях — кожный зуд. Перечисленные симптомы расцениваются исследователями как синдром отмены терапии ИТК [46], который возникает чаще всего через несколько недель после отмены лечения, может сохраняться в течение нескольких месяцев, исчезает самостоятельно, либо после назначения анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов. В редких случаях при развитии синдрома отмены требуется назначение преднизолона [46]. После возобновления терапии у пациентов с молекулярным рецидивом проявления синдрома отмены быстро купируются [46, 47]. Развитие синдрома отмены описано как после применения иматиниба [40, 48], так и после ИТК2 [34, 49].

Предположительно возникновение синдрома отмены связано с BCR-ABL-независимыми эффектами ИТК [50], однако точные патофизиологические механизмы этого явления в настоящее время требуют изучения. Известно об исследовании связи развития синдрома отмены с повышением активности воспалительных маркеров и креатинфосфокиназы [40, 46, 48], а также с наличием электролитных нарушений [48], однако статистически значимых отклонений не описано.

В исследовании ENESTfreedom было отмечено более частое появление мышечно-скелетного болевого синдрома у женщин [34], а японской группой исследователей показана взаимосвязь синдрома отмены и низкой массы тела [48].

Во французской когорте пациентов, участвующих в исследованиях STIM2 и EURO-SKI, описана взаимосвязь длительности предшествующей терапии ИТК и наличия заболеваний опорно-двигательной системы в анамнезе [51]. По данным KIDS, большая длительность терапии иматинибом также названа фактором прогноза развития синдрома отмены [40].

В исследовании KIDS отмечено, что у пациентов с синдромом отмены более высока вероятность поддержания РБЛ [40], однако эти данные не подтверждались другими исследователями [46].

Оценка качества жизни пациентов во время терапии ингибиторами тирозинкиназ и после ее прекращения

В настоящее время в международном гематологическом сообществе при оценке эффективности и безопасности лечения больных ХМЛ все большее

внимание уделяется оценке информации, полученной непосредственно от больного и позволяющей судить об эффекте проводимого лечения, а также о его рисках с точки зрения самого пациента [52].

У больных ХМЛ с глубоким МО, длительно получающих лечение ИТК, клиническая симптоматика и жалобы часто связаны не с основным заболеванием, а с нежелательными явлениями терапии и сопутствующей патологией. В связи с тем что одна из основных целей ведения больных ХМЛ без терапии — обеспечить максимально высокое качество жизни пациентов, важной является комплексная оценка их состояния, которая должна включать наряду с клиническими показателями информацию о качестве жизни [53]. Следует отметить, что данных о качестве жизни и симптомах у больных ХМЛ с хронической фазой с глубоким МО, длительно получающих лечение ИТК, мало и они не систематизированы, а исследования, посвященные оценке качества жизни у больных ХМЛ после прекращения терапии ИТК, единичны.

Предполагается, что прекращение терапии ИТК может улучшить качество жизни пациентов, однако в международном исследовании ENESTop Study по прекращению лечения нилотинибом во 2-й линии были зарегистрированы минимальные изменения показателей качества жизни после прерывания терапии. Вероятно, такой результат связан с высокоселективной популяцией пациентов в данном исследовании, не имевших непереносимости терапии нилотинибом в течение минимум 3 лет перед остановкой терапии и с исходно высокими показателями качества жизни на скрининге [54].

Проблема, которая в настоящее время также недостаточно изучена — психологическое воздействие прекращения лечения. Некоторые пациенты могут испытывать значительный страх возникновения рецидива. Так, в итальянском исследовании около 50 % пациентов отмечали, что опасаются потери ремиссии заболевания [55].

Проблемы ведения больных в фазе ремиссии без лечения

У небольшого числа пациентов (около 2–3 % впервые диагностированных случаев ХМЛ), имеющих атипичные транскрипты BCR-ABL (p190/e1a2, p230/e19a2), трудно мониторировать уровень транскрипта, измеренный по международной шкале [14]. Такие пациенты не могут быть кандидатами для участия в исследовании РБЛ, так как у них молекулярные показатели (достижение БМО или МО4,5) часто не могут быть точно измерены. Если исходный (до лечения) тип транскрипта BCR-ABL неизвестен, существует вероятность, что такие пациенты имеют атипичный транскрипт и определяемый у них в процессе терапии низкий уровень BCR-ABL является ложным.

Согласно существующим рекомендациям пациентам, имеющим в анамнезе резистентность к терапии ИТК, наблюдение без лечения противопоказано [11,

56], и прекращение терапии у таких больных в условиях реальной клинической практики является крайне спорным подходом с учетом высокого риска развития рецидива по результатам нескольких исследований [35, 37].

Почти все данные о РБЛ касаются больных в хронической фазе ХМЛ. Маловероятно, что у пациентов с фазой акселерации или с бластным кризом в анамнезе когда-либо будет возможна попытка достижения РБЛ вне клинического исследования.

Существующая информация относится к опыту достижения РБЛ у взрослых, а данные о РБЛ в детском возрасте очень ограничены, так как случаи ХМЛ у детей редки [57, 58]. Эта область очень важна для изучения исследователями, поскольку продолжительность лечения у детей и подростков намного больше и вероятность развития токсичности возрастает. В частности, для таких пациентов характерны проблемы, связанные с ростом и нарушением метаболизма в костной ткани [59].

Области будущего исследования

С учетом того, что примерно у 30 % больных после отмены лечения возникает синдром отмены терапии ИТК, открытыми для изучения вопросами остаются как механизмы его развития, так и пути его предупреждения. В настоящее время в Великобритании проводится исследование деэскалации доз ИТК у пациентов со стабильным БМО и глубоким МО4, предварительные результаты которого показали безопасность такого подхода в обеих группах больных, а также снижение частоты и степени выраженности болевого синдрома, описываемого при полной отмене терапии ИТК [60]. Возможность улучшения результатов РБЛ или минимизации проявлений синдрома отмены при постепенном снижении дозы ИТК, предшествующем полной отмене лечения, является предметом изучения в будущем.

Различные исходы у пациентов, участвующих в исследованиях РБЛ и имеющих одинаковый уровень МОБ перед остановкой терапии, доказывают большое влияние дополнительных биологических факторов. Значимый поиск таких факторов проводится в области иммунологии. В некоторых исследованиях обнаружено увеличение количества НК-клеток (или их функциональных субпопуляций) у пациентов, сохраняющих РБЛ, по сравнению с теми, у кого произошел молекулярный рецидив [61, 62]. Возможно, в патологический процесс при ХМЛ вовлекаются различные иммунологические эффекторы, такие как цитотоксические Т-лимфоциты, равно как и НК-клетки [63]. Какие из биологических маркеров более важны, пока неясно, и на текущий момент ни в одном исследовании не было продемонстрировано их самостоятельной (независимо от клинических данных) прогностической

значимости. Выявление биомаркеров, предопределяющих высокую вероятность поддержания РБЛ, может стать дополнительным фактором при решении вопроса об отмене терапии ИТК.

Значительный прогресс достигнут в количественной оценке уровня экспрессии BCR-ABL методом ПЦР, но погрешность измерения данного метода нарастает за счет стохастических эффектов по мере уменьшения уровня определяемой мишени. Более чувствительными методами, которые могли бы нивелировать эту погрешность, являются цифровая (digital) ПЦР [64] и BCR-ABL1 геномная ДНК-ПЦР [65]. Исследователи сравнивали количественное определение BCR-ABL методом ДНК- и РНК-ПЦР в серии проб и показали, что разные пациенты могут иметь более высокую или низкую экспрессию матричной РНК BCR-ABL при сопоставимом количестве лейкозных клеток [65]. Вследствие этих индивидуальных различий количественное измерение РНК-ПЦР не всегда позволяет оценить истинный уровень МОБ у некоторых пациентов. Несмотря на то что ДНК-ПЦР и цифровая ПЦР пока не доступны в широкой клинической практике, возможно, эти исследовательские инструменты позволят в будущем более точно оценить взаимосвязь уровня МОБ и исход РБЛ.

Заключение

Имеющиеся результаты клинических исследований показывают возможность безопасной отмены терапии ИТК у пациентов с ХМЛ, соответствующих определенным критериям. Оптимальные для поддержания РБЛ критерии в настоящее время являются предметом для обсуждения. Есть свидетельства о том, что более длительный срок лечения и/или глубокого МО ассоциирован с большей вероятностью поддержания РБЛ, в то время как резистентность к предшествующей терапии ИТК в настоящее время рассматривается как относительное противопоказание к попытке РБЛ. По-видимому, следует избегать обобщения прогностической ценности какого-либо одного фактора и в каждом случае оценивать риск и пользу прекращения терапии у конкретного пациента по совокупности всех данных.

До сих пор многие вопросы, касающиеся РБЛ, требуют изучения, что определяет важность продолжения проспективных клинических исследований. Тем не менее в настоящее время международными экспертными группами в рекомендации по терапии ХМЛ уже включена возможность применения РБЛ в широкой клинической практике, предложены основные критерии отбора и организации наблюдения пациентов [11, 38, 56]. Применение РБЛ позволит перейти от пожизненного лечения к терапии с возможностью ее завершения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив* 2013;85(7):4–9. [Turkina A.G., Chelysheva E.Yu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2013;85(7):4–9. (In Russ.)].
2. Brunner A.M., Campigotto F., Sadrzadeh H. et al. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2013;119 (14):2620–9. DOI: 10.1002/cncr.28106.
3. Sasaki K., Strom S.S., O'Brien S. et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol* 2015;2(5):186–93. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4.
4. Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F. et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(10):917–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
5. Shukhov O., Chelysheva E., Gusarova G. et al. Imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase: current incidence of cytogenetic remission and a very long-term an intention-to-treat analysis. *Proceedings of the 20th Congress of the European Hematology Association. Haematologica* 2015;100 (S1):437.
6. Pulte D., Barnes B., Jansen L. et al. Population level survival of patients with chronic myelocytic leukemia in Germany compared to the US in the early 21st century. *J Hematol Oncol* 2013;6(1):70. DOI: 10.1186/1756-8722-6-70.
7. Huang X., Cortes J., Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2012;118(12):3123–7. DOI: 10.1002/cncr.26679.
8. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.
9. Ross D.M., Branford S., Moore S., Hughes T.P. Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RQ-PCR for BCR-ABL. *Leukemia* 2006;20(4):664–70. DOI: 10.1038/sj.leu.2404139.
10. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6) 872–84. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
11. Hochhaus A., Saussele S., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):41–51. DOI: 10.1093/annonc/mdx219.
12. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваяев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология* 2017;10(3):294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. [Turkina A.G., Zarutskiy A.Yu., Shuvaev V.A. et al. Clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(3):294–316. (In Russ.)].
13. Branford S., Seymour J.F., Grigg A. et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCRABL using strict sensitivity criteria. *Clin Cancer Res* 2007;13(23):7080–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0844.
14. Cross N.C., White H.E., Colomer D. et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015;29(5):999–1003. DOI: 10.1038/leu.2015.29.
15. Hochhaus A., Saglio G., Hughes T.P. et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016;30(5):1044–54. DOI: 10.1038/leu.2016.5.
16. Cortes J.E., Saglio G., Kantarjian H.M. et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2333–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
17. Williams L.A., Garcia Gonzalez A.G., Ault P. et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(5):641–7. DOI: 10.1182/blood-2013-01-477687.
18. Efficace F., Baccarani M., Breccia M. et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood* 2011;118(17):4554–60. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347575.
19. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119(5):1123–9. DOI: 10.1182/blood-2011-08-376087.
20. Chai-Adisaksopha C., Lam W., Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2016;57(6):1300–10. DOI: 10.3109/10428194.2015.1091929.
21. Yilmaz M., Lahoti A., O'Brien S. et al. Estimated glomerular filtration rate changes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer* 2015;121(21):3894–904. DOI: 10.1002/cncr.29587.
22. Palani R., Milojkovic D., Apperly J.F. Managing pregnancy in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2015;94:167–76. DOI: 10.1007/s00277-015-2317-z.
23. Sauße S., Richter J., Hochhaus A., Mahon F.X. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016;30:1638–47. DOI: 10.1038/leu.2016.115.
24. Mahon F.X., Delbrel X., Cony-Makhoul P. et al. Follow-up of complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia after cessation of interferon alfa. *J Clin Oncol* 2002;20(1):214–20. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.214.
25. Rousselot P., Huguet F., Rea D. et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007;109(1):58–60. DOI: 10.1182/blood-2006-03-011239.
26. Mahon F.X., Rea D., Guilhot J. et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multi-centre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1029–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
27. Etienne G., Guilhot J., Rea D. et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35(3):298–305. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2914.
28. Ross D.M., Branford S., Seymour J.F. et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013;122(4):515–22. DOI: 10.1182/blood-2013-02-483750.
29. Rousselot P., Charbonnier A., Cony-Makhoul P. et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with

- chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol* 2014;32(5):424–30. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5797.
30. Yhim H.Y., Lee N.R., Song E.K. et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia who have received front-line imatinib mesylate therapy and achieved complete molecular response. *Leuk Res* 2012;36(6):689–93. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.02.011.
 31. Mahon F.X., Nicolini F.E., Noel M.P. et al. Preliminary report of the STIM2 study: a multicenter stop imatinib trial for chronic phase chronic myeloid leukemia de novo patients on imatinib. *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 55th ASH Annual Meeting*. New Orleans, LA. *Blood* 2013;122(21):Abstract 654.
 32. Saussele S., Richter J., Guilhot J. et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018;19(6):747–57. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
 33. Hughes T.P., Lipton J.H., Spector N. et al. Deep molecular responses achieved in patients with CML-CP who are switched to nilotinib after longterm imatinib. *Blood* 2014;124(5):729–36. DOI: 10.1182/blood-2013-12-544015.
 34. Hochhaus A., Masszi T., Giles F.J. et al. Treatment-free remission following front-line nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia* 2017;31(7):1525–31. DOI: 10.1038/leu.2017.63.
 35. Mahon F.X., Boquimpani C., Kim D. et al. Treatment-free remission after second-line nilotinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a single-group, phase 2, open-label study. *Ann Intern Med* 2018;168(7):461–70. DOI: 10.7326/M17-1094.
 36. Imagawa J., Tanaka H., Okada M. et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2(12):528–35. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00196-9.
 37. Rea D., Nicolini F.E., Tulliez M. et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 2017;129(7):846–54. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742205.
 38. Hughes T.P., Ross D.M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 2016;128(1):17–23. DOI: 10.1182/blood-2016-01-694265.
 39. Kim D., Bence-Bruckler I., Forrest D.L. et al. Interim results of the Canadian Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation trial for 2nd attempt of treatment free remission: treatment free remission accomplished by dasatinib (TRAD). *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 59th ASH Annual Meeting*; Atlanta, GA. *Blood* 2017;130(1):Abstract 1622.
 40. Lee S.E., Choi S.Y., Song H.Y. et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica* 2016;101(6):717–23. DOI: 10.3324/haematol.2015.139899.
 41. Mori S., Vagge E., le Coutre P. et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol* 2015;90(10):910–4. DOI: 10.1002/ajh.24120.
 42. Fava C., Rege-Carmbrin G., Dogliotti I. et al. Observational study of CML Italian patients who discontinued TKIs. *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 59th ASH Annual Meeting*; Atlanta, GA. *Blood* 2017;130(1):Abstract 1616.
 43. Туркина А.Г., Челышева Е.Ю., Шуваев В.А. и др. Результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Терапевтический архив* 2017;89(12):86–96. DOI: 10.17116/terarkh2017891286-96. [Turkina A.G., Chelysheva E.Yu., Shuvaev V.A. et al. Follow-up results of patients with chronic myeloid leukemia and deep molecular response without tyrosine kinase inhibitor therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2017;89(12):86–96. (In Russ.)].
 44. Legros L., Nicolini F.E., Etienne G. et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2017;123(22):4403–10. DOI: 10.1002/cncr.30885.
 45. Park J.S., Lee S.E., Jeong S.H. et al. Change of health-related profiles after imatinib cessation in chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Leuk Lymphoma* 2016;57(2):341–7. DOI: 10.3109/10428194.2015.1049166.
 46. Richter J., Soderlund S., Lubking A. et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *J Clin Oncol* 2014;32(25):2821–3. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.6910.
 47. Rea D., Cayuela J.M. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2018;108(4):355–64. DOI: 10.1007/s12185-017-2295-0
 48. Katagiri S., Tauchi T., Ando K. et al. Low body weight and body mass index may be associated with musculoskeletal pain following imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res Rep* 2017;7:33–5. DOI: 10.1016/j.lrr.2017.04.002.
 49. Shah N.P., Gutiérrez J.V.G., Jiménez-Velasco A. et al. Dasatinib discontinuation in patients (pts) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) and stable deep molecular response (DAS-FREE). *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 59th ASH Annual Meeting*; Atlanta, GA. *Blood* 2017;130(1):Abstract 314.
 50. Buchdunger E., Cioffi C.L., Law N. et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits *in vitro* signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295(1):139–45.
 51. Berger M.G., Pereira B., Oris C. et al. Osteoarticular pain after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors (TKI): a French cohort. *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 57th ASH Annual Meeting*; Orlando, FL. *Blood* 2015;126(23):Abstract 137.
 52. Ионова Т.И., Никитина Т.П., Ломаиа Е.Г. и др. Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга. *Онкогематология* 2015;10(3):18–27. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-18-27. [Ionova T.I., Nikitina T.P., Lomaia E.G. et al. Quality of life, symptom profile and clinical efficacy of second-line treatment with dasatinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: results of 2-year follow-up. *Oncogematology = Onkogematologiya* 2015;10(3):18–27. (In Russ.)].
 53. Mahon X.F. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2017;(1):102–9. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.102.
 54. Mahon X.F., Boquimpani C.M., Takahashi N. et al. Patient-reported quality of life before and after stopping treatment in the ENESTop trial of treatment-free remission for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 58th ASH Annual Meeting*; San Diego, CA. *Blood* 2016;128(22):Abstract 1891.
 55. Breccia M., Efficace F., Sica S. et al. Adherence and future discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia: a patient-based survey on 1133 patients. *Leuk Res* 2015;39(10):1055–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.07.004.

56. Radich J.P., Deininger M., Abboud C.N. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Chronic Myeloid Leukemia Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(9):1108–35. DOI: 10.6004/jncn.2018.0071.
57. Giona F., Saglio G., Moleti M.L. et al. Treatment-free remission after imatinib discontinuation is possible in paediatric patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2015;168(2):305–8. DOI: 10.1111/bjh.13103.
58. Millot F., Claviez A., Leverger G. et al. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(2):355–7. DOI: 10.1002/pbc.24521.
59. Choeprasert W., Yansomdet T., Natesirinkul R. et al. Adverse effects of imatinib in children with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Int* 2017;59(3):286–92. DOI: 10.1111/ped.13136.
60. Clark R.E., Polydoros F., Apperley J.F. et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(7):310–6. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30066-2.
61. Pander M.M., Olsson-Stromberg U., Lahteenmaki H. et al. Early disease relapse after tyrosine kinase inhibitor treatment discontinuation in CML is related both to low number and impaired function of NK-cells. American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 56th ASH Annual Meeting; San Francisco, CA. *Blood* 2014;124(21):Abstract 812.
62. Rea D., Dulphy N., Henry G. et al. 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. American Society of Hematology (ASH). Proceedings of the 55th ASH Annual Meeting. New Orleans, LA. *Blood* 2013;122(21):Abstract 856.
63. Mumprecht S., Schurch C., Schwaller J. et al. Programmed death 1 signaling on chronic myeloid leukemia-specific T cells results in T-cell exhaustion and disease progression. *Blood* 2009;114(8):1528–36. DOI: 10.1182/blood-2008-09-179697.
64. Ross D.M., Branford S. Minimal residual disease: the advantages of digital over analog polymerase chain reaction. *Leuk Lymphoma* 2011;52(7):1161–3. DOI: 10.3109/10428194.2011.580481.
65. Alikian M., Ellery P., Forbes M. et al. Next-generation sequencing-assisted DNA-based digital PCR for a personalized approach to the detection and quantification of residual disease in chronic myeloid leukemia patients. *J Mol Diagn* 2016;18(2):176–89. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2015.09.005.

Вклад авторов

А.Н. Петрова, А.Г. Туркина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.Ю. Чельшева: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.N. Petrova, A.G. Turkina: reviewing of publications on the article's topic, article writing;
E.Yu. Chelysheva: reviewing of publications on the article's topic.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Н. Петрова/A.N. Petrova: <https://orcid.org/0000-0001-5730-259>
Е.Ю. Чельшева/E.Yu. Chelysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>
А.Г. Туркина/A.G. Turkina: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.