

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Возможности терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах у пациентов с хроническим миелолейкозом

Opportunities of Chronic Myeloid Leukemia Treatment with Reduced Doses of Tyrosine Kinase Inhibitors

М.А. Гурьянова, Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина

MA Gurianova, EYu Chelysheva, AG Turkina

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

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

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у 60–70 % больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) позволяет получить глубокий молекулярный ответ (МО). Однако, несмотря на высокую эффективность ИТК, у многих пациентов лечение сопровождается проявлениями лекарственной токсичности. По результатам клинических исследований вероятность сохранения ремиссии без лечения у больных ХМЛ с глубоким МО составляет примерно 40–60 %. В последнее время большое внимание уделяется персонализированному подходу к терапии при ХМЛ в хронической фазе. Он заключается в модификации дозы ИТК с целью уменьшить или предотвратить развитие нежелательных явлений. В рамках крупных ретроспективных исследований было доказано, что терапия сниженными дозами ИТК у больных с оптимальным ответом является безопасной с точки зрения сохранения достигнутого большого МО и глубокого МО при стандартных дозах ИТК. Наблюдение за пациентами при применении сниженных доз ИТК также рассматривается в рамках проспективных клинических исследований как этап перед отменой терапии. Тем не менее к настоящему времени опубликованы результаты всего 4 подобных исследований. Для подробного изучения вопросов, касающихся длительного наблюдения за больными ХМЛ при использовании сниженных доз ИТК, необходимо проведение проспективных клинических исследований. В настоящем обзоре представлены результаты основных исследований по ведению больных ХМЛ, получающих ИТК в сниженных дозах.

Tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy results in deep molecular response (MR) in 60–70 % of chronic myeloid leukemia (CML) patients. However, despite high efficacy of TKIs, many patients experience drug toxicity during the treatment. According to clinical studies, the probability of sustaining off-treatment remission in CML patients with deep MR is about 40–60 %. Great attention has recently been paid to personalized therapy of chronic phase CML. It consists in TKI dose modification to reduce or prevent adverse events. Major retrospective studies proved that in patients with optimal response TKI reduced doses can be considered safe from the point of view of sustaining major and deep MRs achieved with standard TKI doses. Also, prospective clinical trials deal with the follow-up using TKI reduced doses as pre-withdrawal period. But up to now, the results of only 4 of such studies have been available. To take a closer look at long-term follow-up of CML patients receiving reduced doses of TKIs, prospective clinical trials need to be carried out. The present article reviews the results of main studies dealing with management of CML patients treated with TKI reduced doses.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, большой молекулярный ответ, глубокий молекулярный ответ, нежелательные явления, фармакокинетика ингибиторов тирозинкиназ.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, major molecular response, deep molecular response, adverse events, pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors.

Получено: 3 августа 2020 г.

Received: August 3, 2020

Принято в печать: 20 ноября 2020 г.

Accepted: November 20, 2020

Для переписки: Маргарита Анатольевна Гурьянова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(985)201-70-40; e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru

Для цитирования: Гурьянова М.А., Челышева Е.Ю., Туркина А.Г. Возможности терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах у пациентов с хроническим миелолейкозом. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):118–28.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-118-128

For correspondence: Margarita Anatolevna Gurianova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(985)201-70-40; e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru

For citation: Gurianova MA, Chelysheva EYu, Turkina AG. Opportunities of Chronic Myeloid Leukemia Treatment with Reduced Doses of Tyrosine Kinase Inhibitors. Clinical oncohematology. 2021;14(1):118–28. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-118-128

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным принципом терапии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) является пожизненный прием ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в стандартных дозах, в результате чего удается получить значительную редукцию объема опухолевого клона у большинства пациентов [1].

Установлено, что достижение большого молекулярного ответа (БМО; со снижением экспрессии *BCR-ABL* до $\leq 0,1\%$) и глубокого молекулярного ответа (МО; *BCR-ABL* $\leq 0,01\%$, включая неопределяемый уровень *BCR-ABL*) является благоприятным прогностическим фактором выживаемости без прогрессирования [2]. Так, R. Nehlmann и соавт. продемонстрировали, что 12-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с БМО к 1-му году терапии ИТК была значительно выше, чем в группе без БМО [3].

Однако, несмотря на высокую эффективность, данная группа препаратов характеризуется широким спектром побочных эффектов, влияющих на продолжительность и качество жизни больных ХМЛ.

За последние годы были опубликованы результаты исследований по отмене терапии ИТК у больных ХМЛ с длительным и стабильным глубоким МО. Установлено, что после отмены ИТК у половины пациентов в течение 12 мес. развивается молекулярный рецидив (повышение уровня *BCR-ABL* $> 0,1\%$), что требует возобновления приема ИТК [4–8]. Из этого следует, что возможность завершения терапии и наблюдения в ремиссии без лечения (РБЛ) доступна только для части пациентов со стабильным глубоким МО.

При длительном лечении ИТК на первый план выступают вопросы коррекции и предупреждения развития нежелательных явлений (НЯ). Последствия длительной терапии ИТК в стандартных дозах, проявляющиеся в виде токсического дозозависимого действия препаратов, несомненно, подчеркивают важность внедрения подхода к терапии, заключающегося в модификации дозы ИТК у больных ХМЛ.

СЕЛЕКТИВНОСТЬ ИТК И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ТЕРАПИИ

По мере увеличения сроков терапии пролонгируется время нецелевого воздействия ИТК на другие белки-мишени в организме помимо *BCR-ABL*-киназы, что может приводить к развитию НЯ и, следовательно,

ухудшению качества жизни больных ХМЛ. По литературным данным, при использовании ИТК мишенями нецелевого воздействия оказываются киназы BRAF, c-FMS, EGFR, PDGFR α , PDGFR β , PYK2, TIE2, VEGFR1/2/3, при чрезмерном ингибировании которых наиболее часто развиваются клинически значимые побочные эффекты [9]. Известно, что ИТК 2-го поколения (ИТК2) обладают более выраженной ингибирующей активностью по отношению к опухолевой тирозинкиназе *BCR-ABL*, чем иматиниб, и имеют специфический спектр токсичности, связанный с развитием у части больных угрожающих жизни осложнений: для дазатиниба это развитие плеврального выпота, для нилотиниба — кардиоваскулярных осложнений, для бозутиниба — печеночной и почечной недостаточности.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ИТК

Токсичность, возникающая в результате терапии ИТК, подразделяется на гематологическую и негематологическую. Частота развития гематологической токсичности III–IV степени на фоне лечения различными ИТК примерно одинаковая и составляет 3–20 %, причем анемия развивается гораздо реже, чем тромбоцитопения и нейтропения. Профили негематологической токсичности, под которой подразумеваются лабораторные изменения и нарушения функции органов, существенно различаются в зависимости от применяемого ИТК. Так, диспепсические расстройства, периферические отеки и отеки периорбитальных областей являются наиболее частыми осложнениями терапии иматинибом и встречаются в среднем в 20–30 % случаев [10, 11].

Специфическим видом токсичности дазатиниба является плевральный выпот (ПВ) и легочная гипертензия, которые развиваются в 14–25 и 0,45 % случаев соответственно [12, 13]. Н. Kantarjian и соавт. продемонстрировали, что ПВ развивается чаще при лечении дазатинибом в качестве терапии второй линии [14]. При изучении факторов, предрасполагающих к развитию ПВ у больных ХМЛ, получавших терапию дазатинибом, было выявлено, что артериальная гипертензия, сопутствующая сердечно-сосудистой патология, гиперхолестеринемия и аутоиммунные заболевания в анамнезе наиболее часто связаны с развитием данного НЯ [15, 16]. Н. de Lavallade и соавт. описали интересное наблюдение, заключающееся в том, что предшествующая кожная токсичность при терапии иматинибом статистически значимо увеличивает риск развития ПВ на фоне лечения дазатинибом [16].

Наиболее часто встречающимся побочным эффектом нилотиниба является повышение активности печеночных аминотрансфераз (55–70 %) и уровня общего билирубина (60–70 %). Примерно в 22 % случаев развивается гиперхолестеринемия и дислипидемия. Следует отметить, что нарушения липидного обмена у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) могут иметь последствия в виде развития ишемических церебральных и кардиоваскулярных событий (инсульт, ишемическая болезнь сердца [ИБС], инфаркт), а также окклюзионного поражения артерий (ОПА). Повышение уровня липазы и гипергликемия III–IV степени при терапии нилотинибом отмечаются в среднем в 30 % случаев [12, 13].

Диспепсические явления (диарея, тошнота, рвота) и персистирующая гепатотоксичность (повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) считаются характерными НЯ бозутиниба, которые развиваются в среднем у половины пациентов, получающих этот препарат в стандартной дозе 500 мг/сут [17, 18].

Проявления кожной токсичности характерны для всех ИТК и встречаются в 20–30 % случаев.

Таким образом, принимая во внимание широкий спектр токсичности препаратов из группы ИТК и частоту их развития, внедрение подхода к терапии, заключающегося в снижении доз ИТК у больных с уже имеющимися НЯ, а также с целью предотвратить развитие серьезных НЯ в будущем представляется актуальной клинической проблемой.

ПРОБЛЕМЫ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ ИТК

Помимо побочных эффектов ИТК, развивающихся непосредственно в первые месяцы терапии, также известны НЯ, возникающие в отдаленный период лечения.

Основными отсроченными НЯ препаратов из группы ИТК, особенно ИТК2, существенно влияющими на качество и продолжительность жизни больных ХМЛ, являются ССО, такие как нарушения сердечного ритма и проводимости, ИБС и ОПА [12, 13].

Первые сообщения о кардиотоксическом действии иматиниба появились еще в 2006 г. [19]. В долгосрочном исследовании IRIS, включавшем 1106 больных ХМЛ, ССО при лечении иматинибом наблюдались у 7,1 % ($n = 39$) пациентов при медиане наблюдения 10,9 года [20].

Кардиотоксичность дазатиниба впервые была оценена в рамках исследования DASISION, в котором НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы развились в 5,8 % случаев. Однако при сравнении частоты возникновения кардиоваскулярных осложнений на фоне терапии иматинибом и дазатинибом статистически значимых различий не выявлено [11].

В рамках 5-летнего исследования ENESTnd оценивалась частота развития ССО на фоне терапии нилотинибом в дозе 800 или 600 мг/сут и иматинибом в дозе 400 мг/сут. Ишемические цереброваскулярные события, ИБС и/или ОПА были зарегистрированы у 13,4, 7,5 и 2,1 % пациентов соответственно [10].

Е. Hadzijusufovic и соавт. продемонстрировали, что частота развития ОПА коррелирует с длительностью терапии нилотинибом. Так, через 2 года лечения ОПА встречалось в 29,4 % случаев, через 3 года — в 38,9 %, а через 3,7 года — почти в 50 % случаев [21].

По данным 2 крупных рандомизированных исследований BELA и BFORE, частота развития ССО на фоне терапии бозутинибом составила 8 и 5,2 % соответственно. В исследовании BELA не было зарегистрировано ни одного случая ОПА; в свою очередь, в исследовании BFORE данное осложнение было выявлено в 1,5 % случаев [17, 18].

Вероятность развития того или иного неблагоприятного события со стороны сердечно-сосудистой системы определяется с помощью Фрамингемской и Score прогностических шкал [22]. По литературным данным, частота развития кардиоваскулярных осложнений в течение 5 лет у больных ХМЛ, получающих терапию нилотинибом и входящих в группу высокого риска по Фрамингемской шкале, равна 23 %. В свою очередь, в когорте больных, относящихся к низкой группе риска, частота ССО была всего 6 %. Важно отметить, что частота развития ССО при терапии нилотинибом в суточной дозе 600 мг была почти в 2 раза ниже, чем в дозе 800 мг/сут, — 18 vs 32 % [10].

ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ ХМЛ ОТ ОСЛОЖНЕНИЙ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ ИТК

Смертность больных ХМЛ от осложнений, возникающих на фоне длительной терапии ИТК, является одной из наиболее важных проблем. Препараты, в отношении которых в первую очередь важна наступившая в этом плане, — дазатиниб и нилотиниб.

Согласно результатам 5-летнего исследования DASISION, в которое было включено 519 больных ХМЛ (260 пациентов принимали иматиниб 400 мг/сут, 259 — дазатиниб 100 мг/сут), из 23 летальных исходов, произошедших при терапии дазатинибом, всего 9 были связаны с прогрессированием ХМЛ. В остальных случаях причиной смерти были кардиоваскулярные ($n = 2$), инфекционные осложнения ($n = 11$), полиорганная недостаточность ($n = 1$). Важно отметить, что всего у 2 из 11 пациентов, умерших от инфекционных осложнений, было констатировано прогрессирование ХМЛ в фазу акселерации (ФА) и бластного криза (БК); только у 1 из 11 умерших пациентов в анализах крови отмечалась нейтропения [11]. Наряду с этим в 2016 г. в исследовании ENESTnd, включавшем 846 пациентов (283 принимали иматиниб 400 мг/сут, 282 — нилотиниб 600 мг/сут, 281 — нилотиниб 800 мг/сут), было продемонстрировано, что за 5 лет наблюдения больных, получавших нилотиниб, 18 из 28 летальных исходов произошли не по причине прогрессирования основного заболевания. Наиболее частыми причинами смерти были инфекционные осложнения ($n = 4$) и второе онкологическое заболевание ($n = 4$). Летальный исход вследствие ССО был зарегистрирован всего в 2 случаях [10].

По данным анализа российских данных международного многоцентрового популяционного исследования EUTOS-PBS, включавшего 197 больных

ХМЛ, за 5-летний период наблюдения умерло 47 пациентов. В результате прогрессирования ХМЛ до ФА и БК умерло 20 (43 %) больных. У 22 (46 %) пациентов имелись лабораторные признаки лейкоза, однако прогрессирование до ФА и БК не отмечалось. Только у 5 (11 %) пациентов смерть была констатирована в ремиссии ХМЛ. За время наблюдения летальность от основного заболевания составила 10 % и столько же от сопутствующих заболеваний. Следует отметить, что наибольшее число пациентов ($n = 17$) умерли в 1-й год после постановки диагноза [23].

Таким образом, можно констатировать, что летальность больных ХМЛ связана не только с прогрессированием основного заболевания, но и с другими причинами, в т. ч. с обострением сопутствующей патологии и отсроченными осложнениями терапии.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПТИМИЗАЦИИ ДОЗ ИТК 1-ГО И 2-ГО ПОКОЛЕНИЙ

Проблема развития НЯ на фоне терапии ИТК является предметом изучения достаточно давно, в связи с чем было проведено немало исследований по сравнению эффективности и переносимости различных доз одного и того же препарата из группы ИТК.

Так, R. Nehlmann и соавт. продемонстрировали, что терапия иматинибом в суточной дозе 400 и 800 мг не влияет на показатель 10-летней общей выживаемости у больных ХМЛ [24].

В 2015 г. P. Rousselot и соавт. опубликовали результаты проспективного рандомизированного исследования ОРТИМ, в рамках которого у больных с впервые выявленным ХМЛ оценивалась роль коррекции дозы иматиниба, основанная на значениях минимальной концентрации ИТК в плазме [25]. В исследование было включено 133 пациента, получавших иматиниб в дозе 400 мг/сут. Остаточную концентрацию иматиниба в плазме определяли через 2 нед. после начала терапии. У 86 (65 %) пациентов концентрация препарата в плазме была менее 1000 нг/мл: у 43 больных была повышена доза иматиниба до 600 мг/сут (группа А1), у остальных 43 пациентов терапия иматинибом была продолжена в прежней дозе (группа А2). В группу А3 вошли пациенты, у которых измеренная концентрация иматиниба в плазме при приеме препарата в дозе 400 мг/сут была более 1000 нг/мл. Через 12 мес. вероятность достижения БМО у пациентов в группах А1 и А2 была 76 и 44 % соответственно ($p = 0,002$). В группе А3 вероятность достижения БМО составила 56 %, однако различия между группами А1 и А3 оказались статистически незначимыми [25]. Таким образом, для достижения ответа на лечение была подтверждена роль не только принимаемой дозы ИТК, но и значение концентрации ИТК в плазме.

В рамках 5-летнего исследования ENESTnd было продемонстрировано, что терапия нилотинибом в дозе 600 и 800 мг/сут была одинаково эффективной. Однако частота НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы оказалась дозозависимой и была почти в 2 раза меньше в группе пациентов, принимавших нилотиниб в дозе 600 мг/сут, — 7,5 vs 13,4 % [10].

В исследовании CA180-034 при сравнении эффективности дазатиниба в дозе 100 и 140 мг/сут у больных ХМЛ в хронической фазе с предшествующей резистентностью или непереносимостью иматиниба было выявлено, что терапия дазатинибом и в той, и в другой дозе является одинаково эффективной. Что касается профиля токсичности, то частота развития НЯ через 7 лет наблюдения была ниже в когорте пациентов, получавших дазатиниб в дозе не более 100 мг/сут. Так, например, частота развития ПВ в группе пациентов, получавших дазатиниб в дозе 100 мг/сут, была 27 %, а в дозе 140 мг/сут — 36 % [26].

При сравнении результатов 2 многоцентровых проспективных исследований BELA и VFORE было выявлено, что вероятность достижения БМО на фоне терапии бозутинибом в дозе 500 и 400 мг/сут на сроке 12 мес. примерно сопоставима — 41 и 47,2 % соответственно. Однако частота развития НЯ III–IV степени у больных была несколько ниже при терапии бозутинибом 400 мг/сут — 56,3 vs 64 %. Следует отметить, что при оценке эффективности (вероятность достижения полного цитогенетического ответа [ПЦО] и БМО) не было выявлено различий при терапии бозутинибом в дозе 500 мг/сут и иматинибом в дозе 400 мг/сут. В свою очередь, при аналогичном анализе эффективность терапии бозутинибом в дозе 400 мг/сут оказалась выше, чем иматинибом в той же дозировке [17, 18].

Таким образом, поиск оптимального баланса между эффективностью терапии ИТК и безопасностью, а также внедрение персонализированного подхода к лечению больных ХМЛ с целью предотвратить развитие дозозависимых побочных эффектов представляются актуальной задачей.

СНИЖЕННЫЕ ДОЗЫ ИТК В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Принцип непрерывного и постоянного воздействия на опухолевый клон при ХМЛ признан основой эффективности лечения. Установлено, что снижение приверженности к лечению и пропуск более 10 % дозы на ранних этапах терапии ИТК могут привести к существенному снижению вероятности достижения БМО и увеличению вероятности потери ПЦО, что выводит пациентов из зоны оптимального ответа и повышает риск прогрессирования ХМЛ [27, 28]. В российском исследовании также было отмечено неблагоприятное влияние перерыва в терапии иматинибом более 30 дней в течение 1-го года лечения, при этом вероятность достижения ПЦО после 12 мес. лечения снижалась в 2 раза [29].

Однако проблема развития серьезных НЯ на фоне приема ИТК2 в стандартных дозах позволила рассмотреть подход к терапии у больных с впервые диагностированным ХМЛ с целью предотвратить развитие побочных эффектов, заключающийся в изначальном назначении ИТК2 в сниженных дозах в первой линии. К настоящему времени в литературе имеются подобные сообщения только о дазатинибе.

Первые сообщения об эффективности дазатиниба в сниженных дозах были представлены еще в 2006 г. (M. Talpaz и соавт.), однако в этот анализ были вклю-

чены пациенты с предшествующей резистентностью к иматинибу или его непереносимостью [30].

Первые опубликованные данные об эффективности терапии дазатинибом в сниженных дозах в первой линии появились в 2017 г. Так, Р. Santana-Hernandez и соавт. проанализировали группу из 7 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ, которым в первой линии назначался дазатиниб в дозе 50 мг/сут. Через 6 мес. у 6 из 7 пациентов был получен оптимальный ответ, включая БМО ($n = 1$) и глубокий МО ($n = 5$). Примечательно то, что за 6 мес. наблюдения не было отмечено развития НЯ II–IV степени и только у 1 больного наблюдалась кожная токсичность I степени [31].

В 2019 г. К. Naqvi и соавт. продемонстрировали первые результаты нерандомизированного исследования II фазы на большей группе пациентов, в котором также изучалась эффективность и безопасность применения дазатиниба в дозе 50 мг/сут у пациентов с ХМЛ в дебюте заболевания [32]. В анализ было включено 75 пациентов. Полученные данные сравнивались с результатами исследования DASISION, в котором больным проводилась терапия дазатинибом в стандартной дозе 100 мг/сут. Доля больных с ПЦО через 12 мес. терапии дазатинибом в дозе 50 мг/сут составила 94 %, а в исследовании DASISION — 83 %. Кроме того, было констатировано, что вероятность достижения БМО в течение 12 мес. при терапии дазатинибом в сниженных дозах была почти в 2 раза выше, чем при терапии стандартными дозами (81 vs 46 %). Не отмечалось ни одного случая прогрессирования ХМЛ в поздние фазы заболевания. Развитие ПВ наблюдалось только в 1 случае [11, 32].

Таким образом, в 2 одноцентровых нерандомизированных исследованиях было установлено, что воздействие ИТК2 дазатинибом в сниженных дозах в первой линии сопоставимо по эффективности с терапией дазатинибом в стандартных дозах, а по данным некоторых исследований, получены даже лучшие результаты. Однако важно отметить, что эти закономерности нельзя отнести к терапии ИТК 1-го поколения иматинибом, для которого снижение дозы менее 400 мг/сут на ранних этапах лечения является критическим в отношении достижения БМО и ПЦО. Данных по сравнению эффективности других ИТК2 в первой линии лечения в сниженных и стандартных дозах к настоящему времени не опубликовано.

РЕДУКЦИЯ ДОЗЫ ИТК С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Редукция дозы ИТК с целью уменьшения проявлений токсичности и полного ее разрешения как подход к терапии заявлена в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХМЛ. Однако зачастую при возобновлении терапии ИТК в стандартных дозах после разрешения НЯ лекарственная токсичность вновь возвращается. Имеется несколько клинических исследований, в рамках которых пациентам с НЯ снижали дозу ИТК с последующим длительным наблюдением.

В 2007 г. А.М. Carella и соавт. представили результаты наблюдения 4 больных ХМЛ с глубоким МО и непереносимостью стандартной дозы иматиниба (диарея, периферические отеки, мышечные судороги), в связи с чем доза препарата была снижена до 200 мг/сут. На момент снижения дозы ИТК медиана длительности терапии была 35 мес. (диапазон 33–59 мес.), длительность глубокого МО — 14–56 мес. В результате редукции дозы иматиниба у всех 4 пациентов отмечалось полное разрешение проявлений лекарственной токсичности. Важно отметить, что за период наблюдения с медианой 17 мес. в результате снижения дозы иматиниба ни у одного из 4 пациентов не было отмечено развития молекулярного рецидива [33].

В 2017 г. F. Cervantes и соавт. в рамках проспективного исследования проанализировали группу из 43 пациентов, у которых доза иматиниба была снижена до 300 мг/сут. Критериями включения служили терапия иматинибом в качестве первой линии и длительность глубокого МО (МО4, МО4.5 и МО5) не менее 12 мес. Медиана длительности терапии иматинибом составила 5,8 года (диапазон 4,1–8,1 года). Медиана длительности наблюдения при сниженных дозах иматиниба была 1,6 года (диапазон 0,7–3,2 года). У 37 (78 %) из 43 больных на момент снижения дозы имелись проявления лекарственной токсичности, преимущественно I степени. За период наблюдения только у 1 пациента была констатирована потеря глубокого МО через 6 мес. после снижения дозы иматиниба. Уменьшение степени лекарственной токсичности в результате снижения дозы препарата отмечалось у 23 (62,2 %) из 37 больных, в т. ч. до полного разрешения НЯ у 20 пациентов [34].

В японском многоцентровом проспективном исследовании LD-CML была проанализирована небольшая группа из 9 пациентов, которым проводилась терапия дазатинибом в дозе 50 мг/сут. Основным критерием включения в исследование была предшествующая терапия иматинибом в дозе не более 200 мг/сут, на фоне которой не было достигнуто оптимального ответа в контрольные сроки, однако отмечались признаки лекарственной токсичности. К 18 мес. наблюдения при терапии дазатинибом в дозе 50 мг/сут у 5 пациентов достигнут БМО, а у 3 из них — глубокий МО. Развитие токсичности III степени и выше отмечалось у 5 больных. Только у 2 пациентов терапия была отменена, а у 2 других — доза дазатиниба снижена до 20 мг/сут в связи с развитием НЯ [35].

В еще одном клиническом исследовании NordCML006 сравнивалась эффективность иматиниба 400 мг/сут и дазатиниба 100 мг/сут у пациентов с впервые выявленным ХМЛ ($n = 46$). При развитии токсичности II–IV степени допускалось два варианта снижения суточной дозы дазатиниба: до 70 и 50 мг. Через 3 года наблюдения только 36 % больных продолжали получать полную дозу препарата. В свою очередь, 27 % пациентов продолжали наблюдаться при сниженной дозе дазатиниба, преимущественно из-за развития лекарственной токсичности. При сравнении групп пациентов, принимавших полную дозу дазатиниба ($n = 8$), и пациентов, получавших сниженную дозу препарата ($n = 9$), различий в эффективности терапии не выявлено: в обеих группах у пациентов был достигнут глубокий МО (МО4.5) [36].

В 2010 г. в рамках одноцентрового исследования F.P. Santos и соавт. оценивали влияние снижения дозы и временной отмены нилотиниба и дазатиниба на эффективность и переносимость терапии у 276 больных ХМЛ и у 4 пациентов с Rh-позитивным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Изначально нилотиниб в дозе 800 мг/сут получали 129 пациентов, дазатиниб в дозе 100 или 140 мг/сут — 151. В целом 176 (63 %) пациентов нуждались в прерывании терапии, а у 115 из них требовалось снижение дозы ИТК хотя бы 1 раз. Основной причиной снижения дозы у больных, получавших нилотиниб, была тромбоцитопения, у пациентов, находящихся на терапии дазатинибом, — развитие ПВ. Не было выявлено статистически значимой разницы в вероятности достижения ПЦО как на фоне терапии нилотинибом, так и дазатинибом при сравнении групп пациентов, в которых снижались дозы ИТК или применялись ИТК2 в стандартных дозах [37].

Помимо редукции дозы ИТК по причине развития лекарственной токсичности с целью разрешить ее проявления одним из подходов, описанных в литературе, является переход с ежедневного на прерывистый режим терапии ИТК.

Так, в итальянском исследовании INTERIM сообщалось о результатах лечения 76 больных ХМЛ старше 65 лет, получавших иматиниб 400 мг/сут в прерывистом режиме (1 мес. терапии, 1 мес. перерыв в лечении). У всех 76 пациентов перед включением в исследование был подтвержден ПЦО и у 75 из них — БМО. Учитывая то обстоятельство, что протокол исследования был разработан в 2008 г, когда основным критерием эффективности терапии ИТК было достижение ПЦО, цель исследования заключалась в определении доли больных, сохранявших ПЦО на фоне терапии иматинибом в прерывистом режиме за период наблюдения 4 года. Потеря ПЦО была констатирована у 13 больных, у 14 пациентов отмечалась только потеря БМО в пределах ПЦО. Таким образом, через 12 мес. наблюдения вероятность сохранения ПЦО равнялась 92 %, а БМО — 80 %. У всех пациентов с молекулярным рецидивом после возобновления терапии иматинибом в ежедневном режиме отмечалось восстановление ПЦО. В результате перевода на прерывистый режим терапии у 11 (55 %) из 20 пациентов имело место полное разрешение признаков лекарственной токсичности [38].

P. La Rosee и соавт. в ретроспективном исследовании, включавшем 33 больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба, оценивали эффективность и переносимость дазатиниба в дозе 100 или 140 мг/сут в прерывистом режиме терапии с целью уменьшить проявления лекарственной токсичности (5 дней терапии + 2 дня перерыва или 4 дня терапии + 3 дня перерыва). Было показано, что прерывистое воздействие дазатинибом не влияет на эффективность лечения, но значительно снижает проявления уже имевшейся лекарственной токсичности. Важно отметить, что у 58 % больных отмечалось углубление ответа после перехода на прерывистый режим терапии [39].

В 2015 г. исследовательская группа из Чехии опубликовала сообщение о 19 больных ХМЛ с глубоким МО, получавших терапию иматинибом в стандартной

дозе 400 мг/сут и которым снижали дозу препарата с целью уменьшить проявления токсичности терапии. Медиана длительности глубокого МО на момент снижения дозы иматиниба была 56,7 мес. (диапазон 16–123 мес.). Редукция дозы препарата проводилась неоднородно: некоторые больные продолжали получать иматиниб в дозе 200 мг/сут, другие — по 400 мг/сут 2 раза в неделю. За период наблюдения с медианой 48 мес. (диапазон 15–90 мес.) потеря БМО была констатирована у 3 (15,8 %) больных. У всех 3 пациентов с молекулярным рецидивом после возобновления терапии иматинибом в стандартной дозе или в ежедневном режиме был восстановлен глубокий МО (МО4.5) [40].

В России (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) в 2019 г. проведен ретроспективный анализ данных по оценке стабильности молекулярной ремиссии у больных ХМЛ, получавших ИТК2 в сниженных дозах. В исследование включено 36 пациентов, получавших нилотиниб или дазатиниб. Медиана длительности терапии ИТК на момент снижения дозы составила 42,5 мес. (диапазон 19–201 мес.). У 21 (58 %) больного снижение дозы ИТК проводилось по причине развития токсичности на фоне лечения. Медиана длительности наблюдения после снижения доз ИТК2 составила 13 мес. (диапазон 3–51 мес.). Выживаемость без потери БМО в группе пациентов с глубоким МО составила 96 %, в группе с БМО — 64 %. Потеря БМО была зафиксирована у 3 пациентов (у 2 больных на момент снижения дозы был только БМО, у 1 — глубокий МО перед снижением дозы был констатирован впервые). У всех 3 пациентов, которым была возобновлена терапия ИТК в исходных дозах, был восстановлен БМО. У 3 больных с исходным БМО на фоне снижения доз ИТК наблюдалось достижение глубокого МО. Примечательно, что во время терапии сниженными дозами ИТК у 19 (90 %) пациентов отмечалось разрешение НЯ [41].

Очевидно, что переход на терапию ИТК в сниженных дозах — безопасный подход к лечению, особенно для больных ХМЛ с оптимальным ответом. Более того, важным преимуществом такого подхода является тот факт, что в результате снижения доз ИТК у подавляющей части пациентов с имеющимися проявлениями лекарственной токсичности НЯ регрессируют.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ, ПОЛУЧАЮЩИМИ ИТК В СНИЖЕННЫХ ДОЗАХ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОТМЕНОЙ ТЕРАПИИ

Редукция доз ИТК у больных ХМЛ с уже имеющейся лекарственной токсичностью в клинической практике допускается давно. Как отмечалось выше, снижение доз ИТК значимо не влияет на вероятность потери достигнутого ответа, но существенно уменьшает проявления НЯ. С недавнего времени зарубежными исследователями был внедрен подход, заключающийся в полной отмене терапии через этап наблюдения при сниженных дозах ИТК.

Первой работой, в рамках которой были оценены результаты такого подхода, стало проспективное

многоцентровое исследование DESTINY. Целью этого исследования была оценка безрецидивной выживаемости на этапе наблюдения при сниженных дозах ИТК (иматиниб, нилотиниб и дазатиниб) и после полной отмены лечения. В исследование включено 174 пациента с хронической фазой ХМЛ, как с БМО ($n = 49$), так и с глубоким МО ($n = 125$). Критериями включения в исследование были общая длительность терапии ИТК не менее 3 лет, а также длительность БМО и глубокого МО не менее 1 года. Большинству больных (85 %) на момент включения в исследование проводилась терапия иматинибом. В течение первых 12 мес. после включения в исследование пациенты получали ИТК в дозе 50 % от стандартной. За время наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах молекулярный рецидив ($BCR-ABL > 0,1$ %) был констатирован у 3 (2,5 %) из 121 и у 9 (18,8 %) из 48 пациентов в группах глубокого МО и БМО соответственно [42].

В последующем у больных, у которых не отмечено развития молекулярного рецидива, предпринята попытка отмены терапии ИТК. За период наблюдения 36 мес. выживаемость без молекулярного рецидива составила 72 % в группе пациентов с глубоким МО и 36 % — с изначальным БМО. У всех пациентов с молекулярным рецидивом после возобновления терапии ИТК в стандартных дозах БМО восстановился в течение 5 мес. [43].

Выраженность отдельных побочных эффектов (тошнота, диарея, кожная сыпь, периорбитальные отеки, истончение волос) в исследовании DESTINY заметно снизилась в течение первых 3 мес. после редукции дозы ИТК; в течение последующих 29 мес. наблюдения отмечалось дальнейшее постепенное уменьшение выраженности НЯ. Этап редукции доз ИТК не повлиял на частоту развития синдрома отмены препаратов, который наблюдался у 21 % пациентов [43].

В 2017 г. были опубликованы результаты французского исследования NILO-RED по деэскалации доз нилотиниба и последующей отмене препарата. В исследование включен 81 больной ХМЛ в хронической фазе. Все пациенты на момент включения в исследование получали терапию нилотинибом в стандартных дозах (600 или 800 мг/сут) и преимущественно в первой линии (68,3 %). У 66 (80,4 %) больных на момент включения имел место глубокий МО ($MO4$ и $\geq MO4.5$), у 16 (19,6 %) — только БМО. У 27 (32,9 %) из 82 пациентов причиной снижения дозы нилотиниба было наличие признаков негематологической токсичности на фоне лечения. Снижение дозы нилотиниба проводилось до 450–300 мг/сут. Медиана длительности наблюдения при терапии нилотинибом в сниженных дозах составляла 24 мес. (диапазон 5–54 мес.). Развитие молекулярного рецидива было констатировано только у 2 больных с изначальным БМО. В последующем у 11 больных терапия нилотинибом была прекращена. За период наблюдения с медианой 18 мес. потеря БМО отмечалась всего в 1 случае через 5 мес. после отмены ИТК [44].

Следует отметить тот факт, что в исследованиях DESTINY и NILO-RED пациенты с нестабильным глубоким МО были условно отнесены к группе БМО.

S. Cladiani и соавт. проанализировали группу из 233 больных ХМЛ (181 пациент с глубоким МО,

33 — с БМО), которым проводилась терапия иматинибом, нилотинибом, дазатинибом и бозутинибом в стандартных дозах. Пациенты в каждой группе были подразделены на несколько подгрупп в зависимости от уровня снижения дозы ИТК. Медиана длительности наблюдения больных, получавших сниженные дозы ИТК, составила 25,3 мес. (диапазон 1,9–175 мес.). Оценивалась 2-летняя выживаемость без молекулярного рецидива на фоне терапии ИТК в сниженных дозах, которая для иматиниба составила 88,4 %, для дазатиниба — 92,4 %, для нилотиниба — 93,4 % и для бозутиниба — 91,7 %. У 55 из 233 больных с длительным и стабильным глубоким МО впоследствии терапия ИТК была отменена. Медиана длительности наблюдения без терапии ИТК составила 28 мес. (диапазон 5–83,7 мес.). 2-летняя выживаемость без молекулярного рецидива после отмены лечения для иматиниба ($n = 21$) составила 85,7 %, для дазатиниба ($n = 12$) — 62,3 %, для нилотиниба ($n = 20$) — 80 % и для бозутиниба ($n = 2$) — 100 % [45].

В 2020 г. E. Caussials и соавт. опубликовали результаты французского ретроспективного исследования, в которое был включен 301 пациент с ХМЛ, получавший терапию иматинибом, дазатинибом, нилотинибом и понатинибом до декабря 2018 г. У 77 из 301 пациента была предпринята отмена ИТК. Критериями для прекращения лечения были общая длительность терапии ИТК не менее 2 лет. Кроме того, у больных, которые получали ИТК в дозах ниже стандартных, длительность наблюдения перед отменой терапии должна была составлять не менее 12 мес. Медиана длительности терапии ИТК перед прекращением лечения составила 80,9 мес. (диапазон 28,9–187 мес.); медиана длительности глубокого МО — 44,5 мес. (диапазон 22,9–124,9 мес.). У 51 пациента до отмены проводилась терапия ИТК в стандартных дозах (иматиниб 400 мг/сут, нилотиниб 600 мг/сут, дазатиниб 100 мг/сут, понатиниб 45 мг/сут), у 26 больных — в дозах ИТК ниже стандартных по причине развития лекарственной токсичности. Через 12 мес. наблюдения после отмены терапии выявлено, что выживаемость без молекулярного рецидива в группе больных, которые до отмены лечения получали сниженную дозу ИТК, была статистически значимо выше, чем в группе пациентов, которым проводилась терапия ИТК в стандартных дозах, — 80,8 vs 56,8 %. При сроке наблюдения 5 лет были получены похожие результаты, однако разница оказалась статистически незначимой — 58,8 и 51,5 %. Всего у 36 (46,7 %) пациентов отмечалось развитие молекулярного рецидива ($BCR-ABL > 0,1$ %) после отмены терапии, причем у 18 (51,4 %) из них в первые полгода наблюдения. Важно отметить, что у всех больных после возобновления терапии ИТК в стандартных дозах БМО восстановился в течение 6 мес. [46].

Таким образом, вероятность сохранения РБЛ после фазы редукции доз ИТК у больных ХМЛ с глубоким МО составляет примерно 70–80 % и превышает результаты исследований по отмене терапии после стандартных доз ИТК, в которых безрецидивная выживаемость составляла около 50 % [5–9]. Ни в одном случае не наблюдалось прогрессирования ХМЛ до поздних стадий, а также потери гематологического

и цитогенетического ответов. Это дает основания предполагать, что этап наблюдения со сниженными дозами ИТК перед отменой терапии может улучшать вероятность сохранения РБЛ.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОХРАНЕНИЕ РЕМИССИИ ПОСЛЕ СНИЖЕНИЯ ДОЗ ИТК И ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ

В рамках клинических исследований по прекращению терапии ИТК у больных ХМЛ были изучены факторы, позволяющие прогнозировать вероятность сохранения РБЛ. Общая продолжительность терапии ИТК, по данным некоторых крупных зарубежных исследований, является наиболее значимым фактором прогноза сохранения РБЛ [4, 5]. Помимо длительности терапии важным параметром, определяющим сохранение молекулярной ремиссии, считается продолжительность глубокого МО на момент отмены ИТК. Значение глубины МО на момент отмены терапии ИТК, в свою очередь, остается спорным вопросом [4].

В исследовании DESTINY были проанализированы следующие прогностические факторы вероятности сохранения БМО после снижения дозы ИТК и отмены терапии: возраст, пол, группа риска (Sokal, EUTOS, Hasford и ELTS), общее состояние по шкале ECOG, общая длительность терапии ИТК, глубина МО и продолжительность глубокого МО. Однофакторный анализ показал, что глубина молекулярного ответа (МО4 или МО3; БМО) при включении в исследование служила фактором, влиявшим на прогноз сохранения молекулярной ремиссии после снижения дозы и отмены терапии ИТК. Помимо этого выявлено, что наличие МО4.5 перед снижением доз ИТК также статистически значимо влияло на выживаемость без потери БМО. При многофакторном анализе помимо глубины МО значимым фактором прогноза оказалась общая продолжительность терапии ИТК [43].

Е. Caussials и соавт. в рамках ретроспективного исследования также проанализировали факторы сохранения молекулярной ремиссии после отмены ИТК в группе пациентов, у которых перед прекращением лечения использовались ИТК в стандартных и сниженных дозах. Как при однофакторном, так и многофакторном анализе значение имела только группа риска по Sokal. Остальные факторы, такие как пол, терапия интерфероном- α в анамнезе, предшествующая терапия редуцированными дозами ИТК, общая длительность терапии, длительность глубокого МО, ключевой роли не играли [46].

Таким образом, можно констатировать, что в рамках большого количества клинических исследований были достаточно подробно изучены клиничко-биологические факторы сохранения РБЛ после отмены ИТК, применявшихся в стандартных дозах. Что же касается исследований по наблюдению пациентов, получавших сниженные дозы ИТК с последующей отменой терапии, только в 2 клинических исследованиях авторы изучили вероятные прогностические факторы сохранения молекулярной ремиссии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ИТК

Известно, что доза ИТК влияет на концентрацию препарата в плазме, которая тесно связана с эффективностью проводимой терапии. По мнению ряда исследователей, вероятность достижения ПЦО и МО зависит от индивидуальных особенностей фармакокинетики каждого препарата из группы ИТК. Проведено несколько клинических исследований, продемонстрировавших, что успех в достижении ПЦО и БМО напрямую зависит от уровня концентрации ИТК в плазме пациентов.

Так, N. Singh и соавт. в исследовании, включавшем 68 пациентов, выявили, что концентрация иматиниба в плазме в группе больных, достигших ПЦО, была значительно выше, чем в группе без ПЦО, — 2340 и 690 нг/мл соответственно [47]. Аналогичные результаты продемонстрированы R.A. Larson и соавт. в исследовании, включавшем 351 больного [48].

В 2007 г. S. Picard и соавт. выявили, что минимальная концентрация иматиниба в плазме была выше в группе пациентов, достигших БМО, чем в группе без БМО, — 1452,1 vs 869,3 нг/мл соответственно. Длительность терапии иматинибом на момент включения в исследование была не менее 12 мес. С помощью ROC-анализа авторы показали, что минимальное пороговое значение концентрации иматиниба, необходимое для достижения БМО у больных ХМЛ, равнялось 1002 нг/мл [49].

В более поздних исследованиях [50, 51] также была подтверждена связь между минимальной концентрацией иматиниба в плазме и достижением БМО: вероятность достижения БМО была выше у больных с концентрацией более 1000 нг/мл.

В 2009 г. представлены результаты российского исследования [52], в которое было включено 79 больных ХМЛ в хронической фазе. Остаточная концентрация иматиниба в плазме определялась у 49 пациентов. Длительность терапии иматинибом на момент измерения концентрации в плазме составила 18–36 мес. У 18 (36,7 %) из 49 пациентов достигнут БМО, у 31 (63,3 %) — БМО не получен. Средняя остаточная концентрация иматиниба в плазме у больных с БМО составила $1729,2 \pm 215,0$ нг/мл. В свою очередь, у пациентов без БМО концентрация препарата была значимо ниже — $962,1 \pm 77,2$ нг/мл [52].

Похожая картина наблюдалась в исследованиях по определению взаимосвязи остаточной концентрации нилотиниба в плазме с достижением БМО. R.A. Larson и соавт. продемонстрировали, что наибольшая частота достижения БМО отмечалась в группе пациентов с концентрацией нилотиниба в плазме выше 1569 нг/мл [53]. В другом исследовании, включавшем 20 больных, выявлена аналогичная взаимосвязь [54]. Важно отметить, что R.A. Larson и соавт. не обнаружили статистически значимой разницы в концентрации нилотиниба в плазме при приеме препарата в дозе 600 и 800 мг/сут.

С. Tanaka и соавт. оценивали концентрацию нилотиниба в плазме у 119 больных (103 — с ХМЛ, 13 — с Ph+ ОЛЛ) с предшествующей резистентностью к иматинибу. Пациенты были разделены на несколько

групп в зависимости от получаемой дозы нилотиниба (50–1200 мг/сут). Выявлено, что значения максимальной концентрации препарата повышаются пропорционально увеличению суточной дозы нилотиниба до 400 мг. Примечательно, что концентрации нилотиниба в плазме при дозе 400 мг/сут и выше (до 1200 мг/сут) не имели статистически значимых различий. На основании этих данных можно предположить, что рекомендуемая стартовая доза нилотиниба может быть сильно завышена, а это, вероятно, приводит к развитию побочных эффектов, в т. ч. отдаленных [55].

В 2015 г. М. Miura продемонстрировал похожие данные на примере 2 пациентов с ХМЛ, получавших нилотиниб в дозе 800 и 1200 мг/сут. Было выявлено, что минимальная концентрация препарата в плазме у этих пациентов была примерно одинаковой [56].

Однако в литературных источниках нет данных о том, как концентрация ИТК в плазме коррелирует с потерей уже достигнутого БМО при снижении дозы препарата.

Что касается изучения влияния концентрации в плазме ИТК в стандартных дозах на развитие побочных эффектов терапии, в литературе имеются следующие данные.

R.A. Larson и соавт. в рамках исследования IRIS оценивали концентрацию иматиниба в плазме у 351 пациента. За 5-летний период наблюдения не было выявлено взаимосвязи между концентрацией ИТК и степенью побочных явлений. Так, тошнота, кожная сыпь и отеки чаще встречались у пациентов с наибольшей концентрацией иматиниба в плазме. В свою очередь, миалгия, абдоминальная боль и кровотечения отмечались, как правило, в группе пациентов с наименьшей концентрацией препарата в плазме. Таким образом, некоторые побочные эффекты могут быть проявлением сопутствующих заболеваний, а не результатом терапии иматинибом [48].

По результатам анализа, проведенного X. Wang и соавт. в 2013 г., в который был включен 981 пациент с ХМЛ и Ph+ ОЛЛ, получавший дазатиниб в дозе 100 мг/сут, выявлено, что у больных с концентрацией дазатиниба в плазме выше 5 нг/мл статистически значимо чаще развивался ПВ, чем у пациентов с концентрацией препарата в плазме менее 5 нг/мл (22 vs 11 %). Больным с наибольшей концентрацией дазатиниба в плазме требовалось снижение дозы препарата по причине развития НЯ в 59 % случаев [57].

В 2018 г. исследователи из Японии у 25 больных ХМЛ проанализировали связь между концентрацией бозутиниба в плазме и вероятностью развития НЯ на фоне лечения. Оказалось, что признаки печеночной дисфункции I–IV степени статистически значимо чаще развивались у больных с концентрацией бозутиниба в плазме выше 91 нг/мл. Такая же зависимость была выявлена между концентрацией бозутиниба выше 91 нг/мл и развитием диареи II–III степени [58].

Очевидно, что концентрация ИТК в плазме больных ХМЛ коррелирует с эффективностью проводимой терапии. Рядом исследователей была доказана также взаимосвязь концентрации ИТК с развитием побочных эффектов терапии, на основании чего была

определена пороговая концентрация препаратов в плазме, при которой вероятность возникновения НЯ наименьшая. Следует отметить, что вариабельность концентраций лекарственных препаратов связана с различными факторами, включая наследственные и генетически обусловленные, большую роль играет также лекарственное взаимодействие. К настоящему времени ни в одном из проведенных исследований не изучалась зависимость потери достигнутого БМО или глубокого МО от концентрации ИТК в плазме. В связи с чем требуется проведение проспективных исследований в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних лет в рамках многочисленных клинических исследований была продемонстрирована безопасность снижения доз ИТК у больных ХМЛ с оптимальным ответом. Помимо этого в результате редукции дозы препаратов у подавляющего большинства пациентов отмечается значительное уменьшение проявлений лекарственной токсичности. С учетом того, что в ряде случаев НЯ существенно ухудшают качество жизни больных ХМЛ, а порой являются и угрожающими жизни событиями, коррекция дозы ИТК в подобных ситуациях имеет решающее значение. Кроме того, модификация дозы ИТК может выполняться у пожилых пациентов со множеством сопутствующих заболеваний в целях профилактики развития НЯ.

Назначение ИТК2 в сниженных дозах в первой линии терапии возможно только в рамках клинических исследований. В свою очередь, ИТК 1-го поколения иматиниб на ранних этапах терапии должен назначаться исключительно в стандартных дозах с целью достижения оптимального ответа.

Наблюдение за больными, получающими ИТК в сниженных дозах, может применяться в т. ч. как этап перед полной отменой лечения. Однако подобных клинических исследований к настоящему времени недостаточно. Это подтверждает важность продолжения проспективных исследований в этой области.

Следует акцентировать внимание на том, что ведение больных ХМЛ, получающих терапию ИТК в сниженных дозах, возможно только при условии регулярного молекулярно-генетического мониторинга.

До настоящего времени не до конца изученными остаются вопросы, касающиеся прогностических факторов сохранения молекулярной ремиссии у больных после снижения дозы ИТК и отмены терапии. Кроме того, остается без тщательного анализа связь потери глубокого МО и БМО со значениями концентрации ИТК в плазме. Все эти вопросы требуют детального анализа в рамках проспективных клинических исследований.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

М.А. Гурьянова заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Е.Ю. Чельшева — предоставление консультаций для компании «Фьюжн Фарма»; проведение лекций для компании «Новартис».

А.Г. Туркина — предоставление консультаций для компаний «Новартис», «Пфайзер», «Фьюжн Фарма»; проведение лекций для компании «Бристол-Майерс Сквибб».

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: М.А. Гурьянова.

Подготовка рукописи: М.А. Гурьянова, Е.Ю. Челышева.

Редактирование и окончательное одобрение рукописи: А.Г. Туркина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):390–401. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401.

[Turkina AG, Novitskaya NV, Golenkov AK, et al. Chronic Myeloid Leukemia Patient Registry in the Russian Federation: From Observational Studies to the Efficacy Evaluation in Clinical Practice. Clinical oncohematology. 2017;10(3):390–401. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401. (In Russ)]

2. Sasaki K, Strom SS, 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):e186–e193. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4.

3. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. Leukemia. 2017;31(11):2398–406. doi: 10.1038/leu.2017.253.

4. 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.

5. 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.

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

7. Chelysheva EYu, Petrova AN, Shukhov OA, et al. First interim analysis of the Russian multicenter prospective study RU-SKI: discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia and deep molecular response. Hemasphere. 2018;2(S1):141.

8. 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 AG, Chelysheva EYu, Shuvaev VA, et al. Results of following up patients with chronic myeloid leukemia and a deep molecular response without tyrosine kinase inhibitor therapy. Terapevticheskiy arkhiv. 2017;89(12):86–96. doi: 10.17116/terarkh2017891286-96. (In Russ)]

9. Зейфман А.А., Челышева Е.Ю., Туркина А.Г. и др. Роль селективности ингибиторов тирозинкиназ в развитии побочных эффектов при терапии хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2014;7(1):16–27.

[Zeifman AA, Chelysheva EYu, Turkina AG, et al. Role of tyrosinekinase inhibitor selectivity in development of adverse effects during treatment of chronic myeloid leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya. 2014;7(1):16–27. (In Russ)]

10. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016;30(5):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.

11. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian H, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol. 2016;34(20):2333–40. doi: 10.1200/jco.2015.64.8899.

12. Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И. и др. Эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб, nilotinib) в терапии хронической фазы хронического миелолейкоза. Онкогематология. 2013;2:22–33.

[Lomaia EG, Romanova EG, Sbityakova EI, et al. Efficacy and safety of 2nd generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib, nilotinib) in the treatment of chronic phase of chronic myeloid leukemia. Onkogematologiya. 2013;2:22–33. (In Russ)]

13. Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г. и др. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308.

[Lazorko NS, Lomaia EG, Romanova EG, et al. Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Toxicity in Treatment of Patients in Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308. (In Russ)]

14. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). Cancer. 2009;115(18):4136–47. doi: 10.1002/cncr.24504.

15. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure. J Clin Oncol. 2007;25(25):3908–14. doi: 10.1200/JCO.2007.12.0329.

16. de Lavallade H, Punnialingam S, Milojkovic D, et al. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. Br J Haematol. 2008;141(5):745–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07108.

17. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. J Clin Oncol. 2017;36(3):231–7. doi: 10.1200/jco.2017.74.7162.

18. Brummendorf HT, Cortes JE, de Souza CA, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. Br J Haematol. 2015;168(1):69–81. doi: 10.1111/bjh.13108.

19. Kerkela R, Grazette I, Yacolt R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. Nat Med. 2006;12(8):908–16. doi: 10.1038/nm1446.

20. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2017;376(10):917–27. doi: 10.1056/nejmoal609324.

21. Hadzijušufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. Leukemia. 2017;31(11):2388–97. doi: 10.1038/leu.2017.245.

22. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):160–71. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.

[Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava ZD. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. Arterial'naya gipertenziya. 2017;23(2):160–71. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171. (In Russ)]

23. Туркина А.Г., Лазарева О.В., Челышева Е.Ю. и др. Результаты терапии больных хроническим миелолейкозом по данным российской части международного многоцентрового популяционного исследования Eutos Population-Based Study (EUTOS-PBS). Гематология и трансфузиология. 2019;64(2):106–21. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-106-121.

[Turkina AG, Lazareva OV, Chelysheva EYu, et al. Treatment outcomes in patients with chronic myeloid leukemia according to the Russian part of the EUTOS Population-Based Study. Russian journal of hematology and transfusiology. 2019;64(2):106–21. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-106-121. (In Russ)]

24. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. Leukemia. 2017;31(11):2398–406. doi: 10.1038/leu.2017.253.

25. Rousselot P, Johnson-Ansah H, Huguet F, et al. Personalized daily doses of imatinib by therapeutic drug monitoring increase the rates of molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia. Final results of the randomized OPTIM imatinib study. Blood. 2015;126(23):133. doi: 10.1182/blood.v126.23.133.133.

26. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. Am J Hematol. 2016;91(9):869–74. doi: 10.1002/ajh.24423.

27. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol. 2010;28(14):2381–8. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3087.

28. Ibrahim AR, Milojkovic D, Bua M, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for CML patients on long term imatinib therapy. Blood. 2010;116(21):3414. doi: 10.1182/blood.v116.21.3414.3414.

29. Куцев С.И., Шатохин Ю.В. Влияние перерывов терапии иматинибом на достижение цитогенетического и молекулярного ответов у больных хроническим миелолейкозом. Казанский медицинский журнал. 2009;90(6):827–31. [Kutsev SI, Shatokhin YuV. Effect of interruptions in imatinib therapy on achievement of cytogenetic and molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia. Kazanskii meditsinskii zhurnal. 2009;90(6):827–31. (In Russ)]

30. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2006;354(24):2531–41. doi: 10.1056/NEJMoa055229.

31. Santana-Hernandez P, Pedraza RCP, Duque SG, et al. Low-Dose Dasatinib as First-Line Treatment for Chronic Myeloid Leukemia: Preliminary Report. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):5254.
32. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020;126(1):67–75. doi: 10.1002/cncr.32504.
33. Carella AM, Lerma E. Durable responses in chronic myeloid leukemia patients maintained with lower doses of imatinib mesylate after achieving molecular remission. *Ann Hematol*. 2007;86(10):749–52. doi: 10.1007/s00277-007-0326-2.
34. Cervantes F, Correa JG, Perez I, et al. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response. *Ann Hematol*. 2017;96(1):81–5. doi: 10.1007/s00277-016-2839-z.
35. Iriyama N, Ohashi K, Hashino S, et al. The efficacy of reduced-dose dasatinib as a subsequent therapy in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: the LD-CML study of the Kanto CML Study Group. *Intern Med*. 2018;57(1):17–23. doi: 10.2169/internalmedicine.9035-17.
36. Hjorth-Hansen H, Stenke L, Soderlund S, et al. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase: clinical results from a randomised phase-2 study (NordCML006). *Eur J Haematol*. 2015;94(3):243–50. doi: 10.1111/ejh.12423.
37. Santos FP, Kantarjian H, Fava C, et al. Clinical impact of dose reductions and interruptions of second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2010;150(3):303–12. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08245.x
38. Russo D, Martinelli G, Malagola M, et al. Effects and outcome of a policy of intermittent imatinib treatment in elderly patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(26):5138–44. doi: 10.1182/blood-2013-01-480194.
39. La Rosee P, Martiat P, Leitner A, et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Ann Hematol*. 2013;92(10):1345–50. doi: 10.1007/s00277-013-1769-2.
40. Faber E, Divoka M, Skoumalova I, et al. A lower dosage of imatinib is sufficient to maintain undetectable disease in patients with chronic myeloid leukemia with long-term low-grade toxicity of the treatment. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(2):370–5. doi: 10.3109/10428194.2015.1056184.
41. Шухов О.А., Гурьянова М.А., Челышева Е.Ю. и др. Оценка стабильности молекулярного ответа у больных хроническим миелоидным лейкозом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ второго поколения. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(1, приложение 1):111–2.
- [Shukhov OA, Gur'yanova MA, Chelysheva EYu, et al. Assessment of molecular response stability in chronic myeloid leukemia patients treated with second generation tyrosine kinase inhibitors. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(1, Suppl 1):111–2. (In Russ)]
42. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(7):e310–e316. doi: 10.1016/s2352-3026(17)30066-2.
43. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(7):e375–e383. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30094-8.
44. Rea D, Cayuela J, Dulucq S, et al. Molecular responses after switching from a standard-dose twice-daily nilotinib regimen to a reduced-dose once-daily schedule in patients with chronic myeloid leukemia: a real life observational study (NILO-RED). *Blood* 2017;130(1): Abstract 590.
45. Claudiani S, Apperley J, Khan A, et al. Dose reduction of first and second generation TKI is effective in the maintenance of major molecular response and may predict successful TFR in CML patients. *Blood*. 2018;132(1): Abstract 3007.
46. Cayssials E, Torregrosa-Diaz J, Gallego-Hernanz P, et al. Low-dose tyrosine kinase inhibitors before treatment discontinuation do not impair treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients: results of a retrospective study. *Cancer*. 2020;126(15):3438–47. doi: 10.1002/cncr.32940.
47. Singh N, Kumar L, Meena R, et al. Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukaemia: comparing plasma levels of responders and non-responders. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(6):545–9. doi: 10.1007/s00228-009-0621-z.
48. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood*. 2008;111(8):4022–8. doi: 10.1182/blood-2007-10-116475.
49. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(8):3496–9. doi: 10.1182/blood-2006-07-036012.
50. Takahashi N, Wakita H, Miura M, et al. Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(6):809–13. doi: 10.1038/clpt.2010.186.
51. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2381–8. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3087.
52. Куцев С.И., Оксенюк О.С. Мониторинг в терапии хронического миелолейкоза иматинибом. *Клиническая онкогематология*. 2009;2(3):225–31. [Kutsev SI, Oksenyuk OS. Monitoring in imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2009;2(3):225–31. (In Russ)]
53. Larson RA, Yin OQ, Hochhaus A, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):723–33. doi: 10.1007/s00228-011-1200-7.
54. Takahashi N, Miura M, Kuroki J, et al. Multicenter phase II clinical trial of nilotinib for patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia from the East Japan CML study group evaluation of molecular response and he efficacy and safety of nilotinib. *Biomark Res*. 2014;2(1):6. doi: 10.1186/2050-7771-2-6.
55. Tanaka C, Yin OQP, Sethuraman V, et al. Clinical pharmacokinetics of the BCR–ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(2):197–203. doi: 10.1038/clpt.2009.208.
56. Miura M. Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(5):645–54. doi: 10.1248/bpb.b15-00103.
57. Wang X, Roy A, Hochhaus A, et al. Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib: retrospective exposure–response analysis of a phase III study. *Clin Pharmacol*. 2013;10(5):85–97. doi: 10.2147/CPAA.S42796.
58. Mita A, Abumiya M, Miura M, et al. Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7(1):9. doi: 10.1186/s40164-018-0101-1.