

Синдром отмены после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом

Е.Ю. Чельшева, А.Н. Петрова[✉], О.А. Шухов, А.В. Быкова, И.С. Немченко, М.А. Гурьянова, Н.Н. Цыба, А.Г. Туркина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Синдром отмены (СО) после прекращения приема ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) описан в исследованиях ремиссии без лечения (РБЛ). Патологические механизмы и факторы развития СО точно не установлены.

Цель. Определить клинические особенности СО и факторы его развития у больных ХМЛ после отмены терапии ИТК в российской когорте пациентов.

Материалы и методы. Анализ выполнен в группе 183 больных ХМЛ со стабильным большим молекулярным ответом (БМО). СО определяли как впервые возникший после отмены ИТК скелетно-мышечный болевой синдром или увеличение степени выраженности ранее имевшихся симптомов.

Результаты. Выживаемость без потери БМО через 36 мес после отмены ИТК составила 49 и 43% в проспективной и ретроспективной группах пациентов соответственно ($p=0,96$) при медиане (*Me*) наблюдения 33 (от 1 до 136) мес. СО наблюдался у 49 (27%) больных: 1–2-й степени – у 45 (92%) человек, 3-й степени – у 4 (8%) пациентов. *Me* времени до появления СО составила 2 (от 1 до 7) мес, *Me* длительности СО – 5 (от 1 до 35) мес. После возобновления терапии в связи с молекулярным рецидивом СО полностью разрешился у 14 из 15 пациентов в течение 1–3 мес, выраженность проявлений уменьшилась у 1 пациента. СО полностью разрешился у 31 из 34 пациентов с продолжением наблюдения в РБЛ; у 3 больных уменьшилась выраженность его симптомов. СО купировался самостоятельно либо на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов у 14 (45%) и 17 (55%) пациентов соответственно. У больных с СО статистически значимо чаще отмечены более старший возраст ($p<0,0001$), длительный срок терапии ИТК ($p<0,0001$) и наличие заболеваний опорно-двигательного аппарата ($p=0,022$). Развитие СО не зарегистрировано у беременных пациенток ($p<0,001$). Выживаемость без потери БМО к 12 мес без терапии составила 66 и 42% в группах больных с наличием СО и без него соответственно ($p=0,095$).

Заключение. Доля больных ХМЛ с СО после отмены ИТК составила 27%, что сопоставимо с данными других исследователей по наблюдению в РБЛ. Более длительный период терапии ИТК, старший возраст и наличие заболеваний опорно-двигательного аппарата ассоциированы с развитием СО. Впервые отмечено, что развитие СО не характерно для пациенток с беременностью. Взаимосвязи между развитием СО и молекулярными рецидивами не установлено.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, большой молекулярный ответ, ремиссия без лечения, синдром отмены

Для цитирования: Чельшева Е.Ю., Петрова А.Н., Шухов О.А., Быкова А.В., Немченко И.С., Гурьянова М.А., Цыба Н.Н., Туркина А.Г. Синдром отмены после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом. Терапевтический архив. 2022;94(7):836–843. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201747

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Петрова Анна Николаевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. Тел.: +7(917)519-32-66; e-mail: ap996@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5730-2593

✉ **Anna N. Petrova.** E-mail: ap996@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5730-2593

Чельшева Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-6423-1789

Ekaterina Yu. Chelysheva. ORCID: 0000-0001-6423-1789

Шухов Олег Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-5393-0816

Oleg A. Shukhov. ORCID: 0000-0001-5393-0816

Быкова Анастасия Витальевна – врач-гематолог клинко-диагностического отделения гематологии миелолипролиферативных заболеваний. ORCID: 0000-0002-3123-8316

Anastasiia V. Bykova. ORCID: 0000-0002-3123-8316

Немченко Ирина Семеновна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-9178-1428

Irina S. Nemchenko. ORCID: 0000-0001-9178-1428

Гурьянова Маргарита Анатольевна – врач-гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-9984-389X

Margarita A. Gurianova. ORCID: 0000-0001-9984-389X

Цыба Николай Николаевич – д-р мед. наук, аналитик отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-7816-808X

Nikolay N. Tsyba. ORCID: 0000-0001-7816-808X

Туркина Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зав. клинко-диагностическим отделением гематологии миелолипролиферативных заболеваний, вед. науч. сотр. отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-9947-2371

Anna G. Turkina. ORCID: 0000-0001-9947-2371

Withdrawal syndrome after tyrosine kinase inhibitors discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia

Ekaterina Yu. Chelysheva, Anna N. Petrova[✉], Oleg A. Shukhov, Anastasiia V. Bykova, Irina S. Nemchenko, Margarita A. Gurianova, Nikolay N. Tsyba, Anna G. Turkina

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Withdrawal syndrome (WS) – a musculoskeletal pain after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) – has been described in the treatment-free remission (TFR) studies. The pathophysiological mechanisms and predisposing factors of WS have not been well established.

Aim. Our aim was to evaluate clinical features and factors associated with WS in the Russian cohort of CML patients who discontinued TKI therapy.

Materials and methods. WS was evaluated in total of 183 CML patients with chronic phase and sustained deep molecular response (DMR). WS was defined as a musculoskeletal pain newly observed after TKI cessation or as a worsening of previously observed symptoms.

Results. DMR loss free survival at 36 months was 49% and 43% in prospective and retrospective groups respectively ($p=0.96$) with median (Me) time of observation 33 months (range 1–136). WS was observed in 49 (27%) patients: grade 1–2 was in 45 (92%) patients, grade 3 – in 4 (8%) patients. Me time to WS occurrence was 2 months (range 1–7), Me duration of WS was 5 months (range 1–35). WS was resolved in 14 of 15 patients with molecular relapse after 1–3 months of TKI re-initiation and was decreased in 1 patient. WS was completely resolved in 31 of 34 patients who continued remained in TFR and decreased in 3 patients. WS was resolved spontaneously or with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in 14 (45%) and 17 (55%) patients accordingly. Older age ($p<0.0001$), longer duration of TKI therapy ($p<0.0001$) and presence of locomotion system diseases ($p=0.022$) were observed in patients with WS. No WS was observed in pregnant patients ($p<0.001$). Survival without DMR loss at 12 months after TKI stop was 66 and 42% in patients with and without WS accordingly ($p=0.095$).

Conclusion. The rate of WS was 27% that is in a good concordance with the data of the other TFR studies. A longer period of TKI exposure, older age and the history of locomotion system diseases were associated with the development of the WS. We found for the first time that WS was not observed in patients with pregnancy. There was no association of WS development and the rate of molecular relapses.

Keywords: chronic myeloid leukemia, deep molecular response, treatment free remission, withdrawal syndrome

For citation: Chelysheva EYu, Petrova AN, Shukhov OA, Bykova AV, Nemchenko IS, Gurianova MA, Tsyba NN, Turkina AG. Withdrawal syndrome after tyrosine kinase inhibitors discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):836–843. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201747

Введение

Продолжительность жизни пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) значительно выросла после внедрения в клиническую практику лечения ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) [1, 2]. Почти у 40% больных ХМЛ возможно достижение и поддержание в течение длительного времени большого молекулярного ответа (БМО) [3].

В ряде клинических исследований установлено, что в 40–60% случаев больные ХМЛ со стабильным БМО могут сохранять так называемую ремиссию без лечения (РБЛ) после прекращения терапии ИТК [4–11]. Примерно у 1/2 пациентов после отмены ИТК развивается молекулярный рецидив (МР) [12–14]. Критерием МР в современных исследованиях является потеря БМО (превышение уровня белка с повышенной тирозинкиназной активностью, продукта гена *BCR::ABL1*, $BCR::ABL1 > 0,1\%$) [15]. У 98% больных БМО восстанавливается после возобновления терапии ИТК [16], что служит показателем безопасности наблюдения в РБЛ. В российском проспективном исследовании RU-SKI вероятность восстановления БМО и БМО4 (определяется как соотношение $BCR::ABL1/ABL \leq 0,01$ и $> 0,0032\%$ или как неопределяемый уровень $BCR::ABL1$ при количестве $ABL \geq 1,0 \times 10^4$) к 3 годам наблюдения составила 100% [11].

Предполагается, что прекращение терапии приведет к исчезновению нежелательных явлений (НЯ) ИТК, и действительно, большинство НЯ, связанных с лечением, регрессирует после отмены ИТК [17]. Однако примерно у 1/3 пациентов после отмены лечения наблюдается болевой синдром в суставах, мышцах и костях, а в некоторых случаях – кожный зуд [18]. Перечисленные симптомы впервые описаны J. Richter и соавт. в 2014 г. и в настоящее время рассматриваются как синдром отмены (СО) терапии ИТК [19]. По результатам метаанализа 10 исследований по отмене ИТК взвешенная средняя частота СО составляет 27% [16].

СО чаще всего возникает в течение первых недель после прекращения лечения, может сохраняться на протяжении нескольких месяцев, исчезает самостоятельно либо после назначения анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); в редких случаях требуется назначение преднизолона [18, 19]. Развитие СО описано как после применения иматиниба [20–22], так и после лечения ИТК II поколения (ИТК2) [7, 8, 22, 23]. Таким образом, это НЯ характерно для всего класса препаратов. Согласно данным J. Richter и соавт., проявления СО быстро купировались после возобновления приема ИТК [19].

Точные патофизиологические механизмы развития СО не установлены. Предположительно, его возникновение связано с *BCR::ABL1*-независимыми эффектами ИТК, включающими в себя ингибирование сигнального пути *c-kit* и α - и β -PDGF рецепторов [24, 25].

Высказывались предположения о возможном противовоспалительном эффекте ИТК, который элиминируется после их отмены, что приводит к развитию мышечно-скелетной боли [22]. Однако взаимосвязь развития СО с повышением активности воспалительных маркеров и креатинфосфокиназы, а также с наличием электролитных нарушений не подтверждена [19–21].

В исследовании ENESTfreedom отмечено более частое появление мышечно-скелетного болевого синдрома у женщин [7], а японской группой исследователей показана взаимосвязь синдрома СО с низкой массой тела [21]. В исследованиях STIM2 и EURO-SKI описана взаимосвязь с длительностью предшествующей терапии ИТК и наличием заболеваний опорно-двигательного аппарата в анамнезе [22]. В корейском исследовании KID фактором развития СО оказался более длительный срок терапии иматинибом [20]. В исследовании KID сообщалось, что пациенты с СО имели большую вероятность сохранения РБЛ по сравнению с больными без СО (79,5% vs 49,5%; $p=0,003$) [20],

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики 183 больных ХМЛ на момент отмены ИТК**Table 1. Clinical and demographic characteristics of 183 patients with chronic myeloid leukemia (CML) at the time of discontinuation of tyrosine kinase inhibitors (TKI)**

	Все пациенты	ИГ	ПГ
Всего больных, абс. (%)	183 (100)	74 (100)	109 (100)
Пол (мужчины/женщины), абс.	71/112	24/50	51/58
Возраст [Me (диапазон)], годы	43 (21–86)	39 (22–76)	44 (21–86)
<i>Риск по Sokal* на момент постановки диагноза, абс. (%):</i>			
Низкий	108 (59)	44 (59)	64 (59)
Промежуточный	44 (24)	17 (23)	27 (25)
Высокий	22 (12)	10 (14)	12 (11)
Нет данных	9 (5)	3 (4)	6 (5)
Общий срок терапии ИТК [Me (диапазон)], годы	7 (0,5–18)	6 (0,5–13,3)	7 (3–18)
Длительность БМО [Me (диапазон)], годы	3,6 (0,1–10,8)	3 (0,1–9,8)	3,6 (1–10,8)
<i>Терапия перед прекращением лечения, абс. (%):</i>			
Иматиниб	123 (67)	48 (65)	75 (69)
ИТК2	60 (33)	26 (35)	34 (31)
Нилотиниб	47 (26)	16 (22)	31 (28)
Дазатиниб	12 (6,5)	9 (12)	3 (3)
Бозутиниб	1 (0,5)	1 (1)	0 (0)
Беременность, абс. (%)	34 (19)	24 (32)	10 (9)

*Индекс Sokal позволяет прогнозировать выживаемость при ХМЛ на основе клинической и лабораторной оценки. Показатель используется для прогнозирования исхода при постановке диагноза ХМЛ перед началом лечения.

однако эти данные не подтверждены другими исследователями [22, 26].

Таким образом, получены противоречивые данные о клинических и биологических факторах, которые могут быть взаимосвязаны с развитием СО – нового НЯ, возникающего после прекращения терапии ИТК у больных ХМЛ. Механизмы развития СО продолжают оставаться предметом изучения.

Цель исследования – определить клинические особенности СО и факторов его развития у больных ХМЛ после прекращения терапии ИТК в российской когорте пациентов. Дополнительной задачей стала оценка взаимосвязи СО и вероятности развития МР после отмены ИТК.

Материалы и методы

Участники исследования

Отмена ИТК и наблюдение в РБЛ выполнены у 183 больных ХМЛ с БМО: 109 пациентов из проспективной группы (ПГ) – участников исследования RU-SKI 2015–2019 гг., и 74 пациентов из исторической группы (ИГ) – с отменой ИТК вне исследований в 2005–2016 гг. (табл. 1).

Дизайн исследования и критерии соответствия

Проспективное исследование RU-SKI проводилось на основе модифицированного протокола международного многоцентрового исследования EURO-SKI [6].

Основные критерии включения пациентов в ПГ:

- 1) хроническая фаза ХМЛ;
- 2) терапия ИТК > 3 лет;
- 3) БМО > 2 лет, которому соответствовал как минимум БМО4 с уровнем BCR::ABL1 ≤ 0,01% по стандартной международной шкале (International Scale – IS).

После отмены ИТК уровень BCR::ABL1 оценивали 1 раз в месяц на протяжении первых 6 мес, далее каждые 2 мес с 6 до 12 мес и каждые 3 мес после 12 мес. МР, при котором возобновляли прием ИТК, считали однократную потерю БМО (BCR::ABL1 > 0,1%).

Критерии включения пациентов в ИГ:

- 1) хроническая фаза ХМЛ;
- 2) терапия любыми ИТК;
- 3) длительность БМО (как минимум МО4) > 1 года.

После отмены ИТК рекомендовали регулярный молекулярный мониторинг уровня BCR::ABL1 1 раз в 4–6 нед. Критерием МР являлась потеря БМО. В отдельных случаях выполнялось возобновление терапии без потери БМО (по решению врача и пациента).

Среди всех 183 больных ХМЛ с отменой ИТК имелись 34 беременные пациентки, у которых допускалось возобновление терапии при потере БМО2 (BCR::ABL1 > 1%).

Методы оценки целевых показателей

СО определяли как впервые возникший скелетно-мышечный болевой синдром или нарастание выраженности симптоматики сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата на 1-м году наблюдения после отмены ИТК. Степень выраженности симптомов определяли по классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, v. 4) [27].

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», №105 от 29.04.2015. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

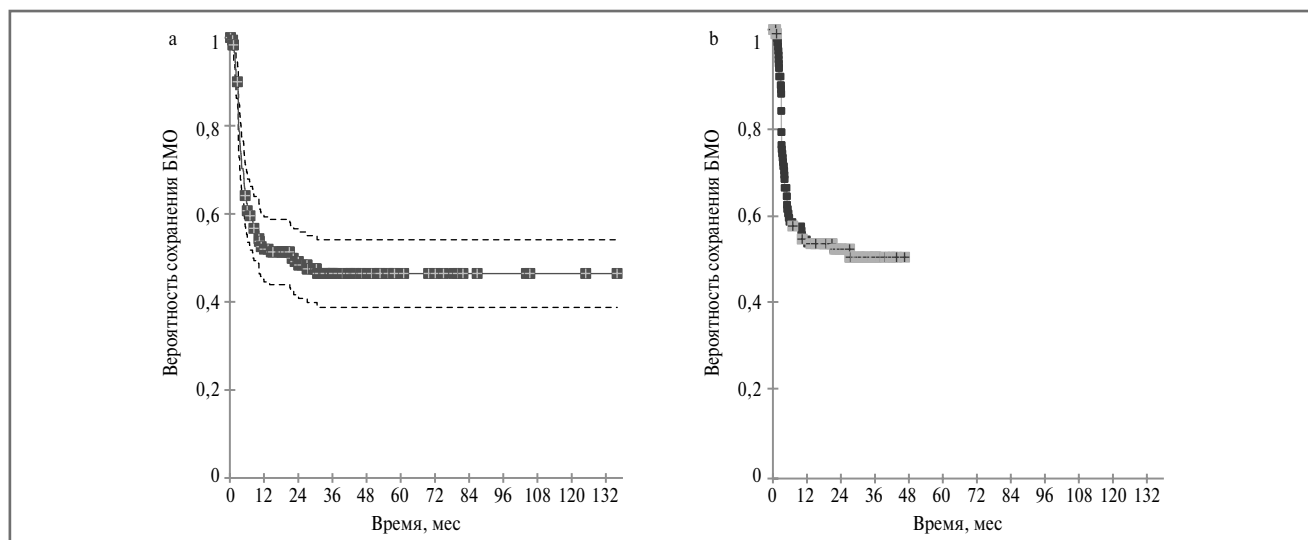


Рис. 1. Выживаемость без потери БМО у больных ХМЛ после отмены ИТК: а – во всей когорте больных; б – в ИГ и ПГ.
Fig. 1. Survival without loss of a large molecular response in patients with CML after discontinuation of TKI: a – in the entire cohort of patients; b – in the historical group and prospective group.

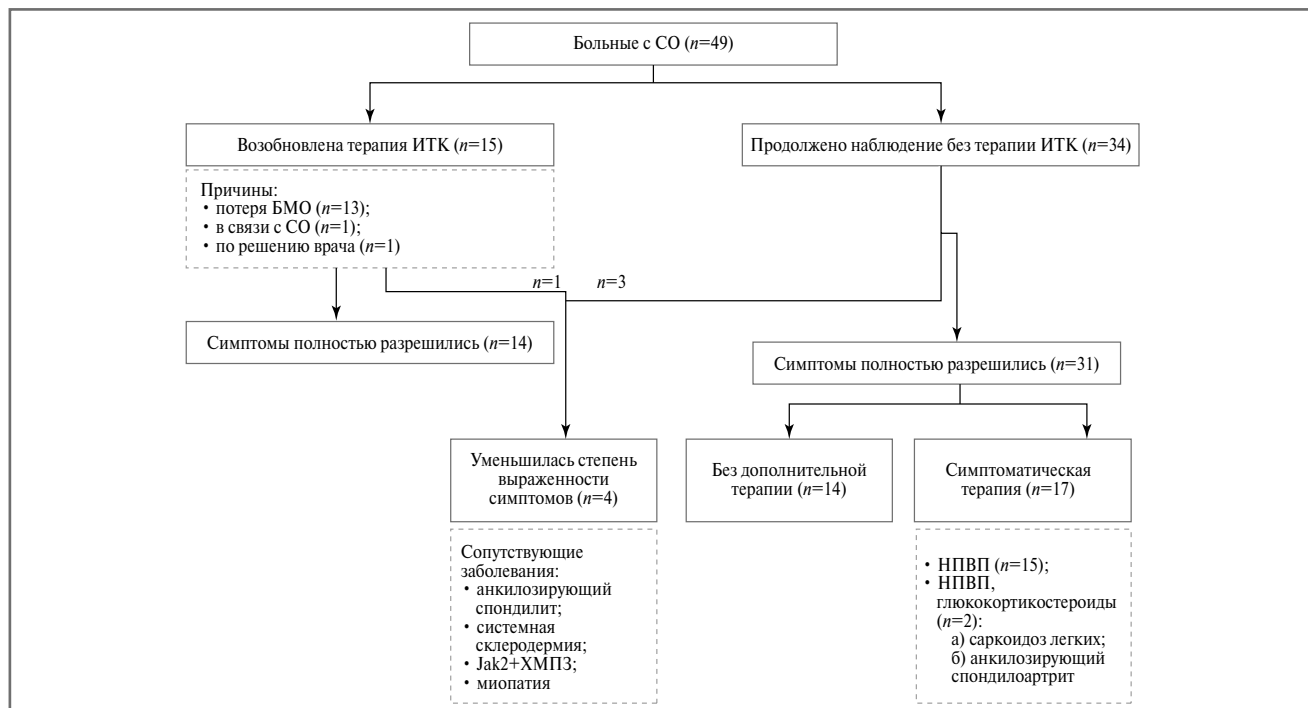


Рис. 2. Исходы наблюдения при синдроме отмены ИТК у 49 больных ХМЛ.

Примечание. ХМПЗ – хроническое миелопролиферативное заболевание.

Fig. 2. Observation outcomes in TKI withdrawal syndrome in 49 patients with CML.

Статистический анализ

Применяли методы описательной статистики, частотного анализа. Выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера с использованием логрангового теста для категориальных и целочисленных факторов при сравнительном анализе. Для сравнения групп использовали тест Манна–Уитни, U-тест и критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Для оценки взаимосвязи СО и развития МР выполняли лэнд-марк-анализ.

Результаты

Медиана (Me) наблюдения после отмены ИТК во всей когорте больных составила 33 (от 1 до 136) мес. У 92 (50%) пациентов произошла потеря БМО. Me срока до потери БМО оказалась равна 4 (от 1 до 31) мес.

Выживаемость без потери БМО во всей группе ($n=183$) через 12 и 36 мес после отмены ИТК составила 53 (95% доверительный интервал – ДИ 38–54) и 46% (95% ДИ 38–54) соответственно (рис. 1, а), без значимых различий в ИГ и ПГ (рис. 1, б).

Таблица 2. Сравнение характеристик пациентов с и без СО (n=183)

Table 2. Comparison of characteristics of patients with and without withdrawal syndrome (n=183)

Характеристика	Пациенты с СО (n=49)	Пациенты без СО (n=134)	p
Срок терапии ИТК [Me (диапазон)], мес	119 (40–218)	72 (6–181)	<0,0001
Возраст [Me (диапазон)], годы	53 (24–80)	37 (21–86)	<0,0001
Заболевания опорно-двигательного аппарата, абс. (%)	18 (37)	27 (20)	0,022
Беременность, абс. (%)	0 (0)	34 (25)	<0,001
Женский пол, абс. (%)	28 (57)	84 (63)	0,496
Группа высокого риска по Sokal, абс. (%)	3 (6)	19 (14)	0,138
Препарат ИТК, абс. (%):			
Иматиниб	37 (76)	86 (64)	0,149
Нилотиниб	11 (22)	36 (27)	0,545
Дазатиниб	1 (2)	11 (8)	0,136
Бозутиниб	0 (0)	1 (1)	0,545

Прием ИТК возобновили у 100 (55%) больных (включая 8 человек без потери БМО в ИГ). После возобновления терапии ИТК БМО восстановился у 90 (98%) пациентов, Me срока восстановления составила 3 (от 1 до 49) мес. Прогрессии ХМЛ после отмены ИТК не отмечалось.

СО после отмены ИТК наблюдался у 49 (27%) больных. Клиническими проявлениями СО были артралгии у 37 (76%) больных, миалгии – у 17 (35%), оссалгии – у 4 (8%). У 16 (33%) пациентов зарегистрировано сочетание вышеперечисленных симптомов. У 35 (71%) пациентов указанная симптоматика впервые возникла после отмены ИТК; у 14 (29%) наблюдалось усиление выраженности ранее наблюдавшихся симптомов сопутствующих заболеваний опорно-двигательной системы.

Болевой синдром 1–2-й степени наблюдали у 45 (92%) пациентов, 3-й степени – у 4 (8%) человек. Me срока развития СО составила 2 (от 1 до 7) мес, Me длительности клинических проявлений СО – 5 (от 1 до 35) мес.

Среди всех случаев СО в ПГ у большинства (66%) пациентов болевой синдром затрагивал несколько групп суставов (как крупных, так и мелких), при этом у 17 (41%) человек имело место последовательное их вовлечение в патологический процесс. У 14 (34%) пациентов зафиксировано изолированное симметричное поражение 1 группы суставов. В единичных случаях наблюдали поражение только 1 сустава (в анамнезе отмечались травма или заболевание этого сустава).

Прием ИТК возобновлен у 15 (31%) из 49 пациентов с СО (рис. 2): у 13 человек – в связи с потерей БМО, у 1 – по решению врача. У 1 пациентки в возрасте 79 лет (остеоартроз в анамнезе) прием иматиниба в сниженной дозе 200 мг возобновлен только в связи с СО (артралгии 3-й степени), несмотря на сохранение БМО, и болевой синдром купировался без какой-либо дополнительной терапии.

У 14 больных СО разрешился в течение 1–3 мес после возобновления терапии, у 1 пациентки (с миопатией неуточненного генеза в анамнезе) уменьшилась интенсивность миалгий.

СО полностью регрессировал у 31 из 34 больных, которые продолжили наблюдение в РБЛ. У 3 пациентов постепенно уменьшилась интенсивность болевого синдрома до 1-й степени (см. рис. 2), у этих пациентов в анамнезе имелась сопутствующая патология: анкилозирующий спондилит, системная склеродермия, второе миелолипролиферативное (Jak2-позитивное) заболевание.

У 14 (45%) из 31 больных СО разрешился без какой-либо терапии; 17 (55%) пациентам проводилась симптоматическая терапия НПВП (см. рис. 2). При этом 2 из этих 17 больных также получали кратковременные курсы терапии глюкокортикостероидами (по причине анкилозирующего спондилита и саркоидоза легких).

При сравнении характеристик пациентов (табл. 2) у больных с СО статистически значимо чаще регистрировали старший возраст ($p<0,0001$), более длительный срок терапии ИТК ($p<0,0001$) и заболевания опорно-двигательного аппарата в анамнезе ($p=0,022$). Среди пациенток с беременностью случаев развития СО не зафиксировано ($p<0,001$). Значимых различий по другим характеристикам (пол, группа высокого риска по Sokal, препарат ИТК) не установлено.

MP отмечен у 13 (27%) пациентов с СО и у 79 (59%) больных без СО. Поскольку оба события возникали в динамике уже после отмены ИТК, для максимально корректной оценки их взаимосвязи в ПГ нами выполнен лэндмарк-анализ. Учитывая, что Me срока развития СО и потери БМО составляла 2 и 4 мес соответственно, выбран 2-месячный лэндмарк. В анализ включены пациенты, которые к 2 мес отмены ИТК не потеряли БМО ($n=86$). У больных с наличием СО ($n=27$) выживаемость без потери БМО через 12 мес после отмены ИТК составила 66% по сравнению с 42% у пациентов без СО ($n=59$), однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,095$; рис. 3).

Обсуждение

Выживаемость без потери БМО после отмены ИТК в нашем исследовании в целом соответствует результатам других аналогичных исследований [4, 6–10]. Особенностью проанализированной нами группы больных являлась гетерогенность клинических характеристик, длительный период наблюдения и участие пациенток с ХМЛ и беременностью. Важно отметить, что у всех больных с MP после возобновления терапии ИТК был восстановлен БМО.

Доля больных с СО в нашем исследовании составила 27 и 42% при учете только данных ПГ [28]. Имеющиеся различия могут быть в первую очередь связаны с разной методикой регистрации СО: проспективный сбор информации, вероятно, позволил точнее установить наличие СО.

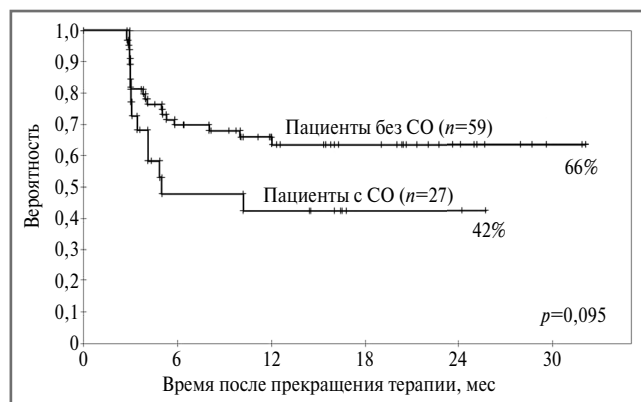


Рис. 3. Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии ИТК в зависимости от наличия СО (лэндмарк-анализ на сроке 2 мес).

Fig. 3. Survival without loss of a large molecular response after discontinuation of therapy with TKI, depending on the presence of withdrawal syndrome (landmark analysis for a period of 2 months).

Полученные результаты сопоставимы с данными большинства других исследователей. Так, в метаанализе 10 исследований по отмене ИТК СО отмечен у 27% больных ХМЛ [16], в исследованиях ENESTFreedom и ENESTor – у 40 и 53% пациентов соответственно [7, 8]. Предположительно различия в частоте развития СО могут быть связаны с разными клиническими характеристиками пациентов в разных исследованиях.

Остается неясным влияние конкретного ИТК на вероятность развития СО. Описано, что СО чаще встречается у пациентов после отмены ИТК2 по сравнению с иматинибом [22]. В то же время в 2 исследованиях по отмене нилотиниба (STAT2) и дазатиниба (DASFREE) отмечена наименьшая из зафиксированных в настоящее время частота встречаемости СО: 14,1 и 9,5% соответственно [23, 26]. Мы не установили взаимосвязи СО с каким-либо ИТК, что, возможно, связано с небольшим числом пациентов, получавших терапию ИТК2.

Симптомы и продолжительность СО в нашем исследовании сопоставимы с описанными ранее [18], однако нами не зарегистрировано случаев кожного зуда, который в отдельных исследованиях расценивали как проявление СО [20].

Развитие СО оказалось обратимым и хорошо контролируемым явлением, что совпадает с результатами других исследователей [14, 19]. Почти у 50% пациентов СО разрешился без какой-либо терапии. Симптоматическое применение НПВП также имело положительный эффект. Возобновление терапии ИТК в связи с СО потребовалось только 1 (2%) пациентке, оказалось достаточно 1/2 стандартной дозы иматиниба (200 мг).

У больных с развитием СО зарегистрирован статистически значимо более длительный срок терапии ИТК ($p < 0,0001$), аналогичный факт установлен и в других исследованиях – STIM2, EURO-SKI, KID [20, 22]. Предположительно при длительном приеме ИТК на фоне отсутствия значительного количества опухолевого субстрата BCR::ABL1 тирозинкиназы связывание лекарственной молекулы ИТК может происходить преимущественно с другими белками-мишенями, что является основой так называемого нецелевого (off-target) действия. Воздействие ИТК на BCR::ABL1-независимые сигнальные пути (c-kit,

PDGFR), а также изменение соотношения остеобластов и остеокластов обсуждаются в литературе как возможные механизмы, лежащие в основе патогенеза СО [12, 18, 26]. С этих позиций длительная терапия ИТК могла вызвать более серьезные нарушения метаболизма костной ткани и стать предпосылкой для развития СО.

При исследовании свойств мультипотентных мезенхимных стволовых клеток у больных с СО установлено снижение их общей суммарной клеточной продукции, а также выявлена сниженная экспрессия генов *FGFR2* и *MMP2* [28]. Возможно, эти изменения могут влиять на регенераторную способность соединительной ткани, являясь потенциальным механизмом развития СО.

Другими факторами, ассоциированными с развитием СО в нашем исследовании, оказались старший возраст больных ($p < 0,0001$) и заболевания опорно-двигательного аппарата в анамнезе ($p = 0,022$). Французскими исследователями также описано более частое появление СО у пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы [22]. В ряде публикаций обсуждалось, что прекращение приема ИТК может способствовать клинической манифестации скрыто протекавших заболеваний в связи с элиминацией их предполагаемого противовоспалительного действия. Остается открытым вопрос о развитии СО как прямого следствия отмены ИТК либо о совпадении обострения хронической патологии с прекращением лечения. В любом случае пациенты с заболеваниями опорно-двигательной системы, а также аутоиммунными заболеваниями, протекающими с артралгиями, требуют особого внимания при отмене терапии ИТК.

В нашем исследовании впервые установлено, что развитие СО не характерно для пациенток с беременностью ($p < 0,001$), аналогичных сведений в литературе мы не обнаружили. Четкие объяснения этого явления привести сложно, учитывая отсутствие однозначного понимания патофизиологических механизмов развития СО в целом. Данное наблюдение требует более детального изучения в дальнейшем.

В отдельных исследованиях указано, что у больных с СО реже развивался МР [20]. В нашем исследовании для корректной оценки такой взаимосвязи проведен лэндмарк-анализ на сроке 2 мес после отмены ИТК. Установлена тенденция к более низкой выживаемости без потери БМО после отмены терапии у пациентов с СО [29], однако различия не были значимы. Эти данные также нуждаются в дополнительном изучении на больших когортах больных.

В настоящее время подход по наблюдению больных ХМЛ в РБЛ включен в международные клинические руководства и в российские клинические рекомендации [15, 30, 31], информация о СО доводится до сведения врачей-гематологов при проведении обучающих мероприятий (лекции, семинары).

Заключение

Число пациентов со стабильным глубоким МО будет постепенно увеличиваться, и примерно у 30% пациентов может развиваться СО в случае отмены ИТК. В связи с этим необходимо информировать пациентов и врачей об особенностях развития СО, предрасполагающих факторах и способах коррекции для того, чтобы понимать риски наблюдения без терапии ИТК в каждом конкретном случае. Ожидается, что дальнейшие исследования позволят точнее определить биологические и патофизиологические аспекты развития СО.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that there is no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», №105 от 29.04.2015. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia, Protocol No. 105 of 09.04.2015. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

БМО – большой молекулярный ответ (соотношение BCR::ABL1/ABL \leq 0,1% и \geq 0,01%)

БМО4 – соотношение BCR::ABL1/ABL \leq 0,01 и $>$ 0,0032% или неопределяемый уровень BCR::ABL1 при количестве ABL \geq 1,0 \times 10⁴

ДИ – доверительный интервал

ИГ – историческая группа

ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

ИТК2 – ингибиторы тирозинкиназ II поколения

Me – медиана

МО – молекулярный ответ

МР – молекулярный рецидив

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательные явления

ПГ – проспективная группа

РБЛ – ремиссия без лечения

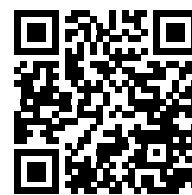
СО – синдром отмены

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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):e186-93. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00048-4
- Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2851-7. DOI:10.1200/jco.2015.66.2866
- 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 [Turkina AG, Novickaja 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 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401
- Mahon F, Réa 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, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1029-35. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70233-3
- Ross DM, Branford S, Seymour JF, 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
- 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
- Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline 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
- Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, 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
- 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):e528-35. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00196-9
- 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
- Туркина А.Г., Петрова А.Н., Чельшева Е.Ю., и др. Результаты проспективного исследования по наблюдению больных хроническим миелолейкозом после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(4):370-85 [Turkina AG, Petrova AN, Chelysheva EYu, et al. A prospective study of the monitoring of patients with chronic myeloid leukemia upon withdrawal of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2020;65(4):370-85 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2020-65-4-370-385
- Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood.* 2016;128(1):17-23. DOI:10.1182/blood-2016-01-694265
- Laneuville P. When to Stop Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(3):15. DOI:10.1007/s11864-018-0532-2
- Rea D, Cayuela JM. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2018;108(4):355-64. DOI:10.1007/s12185-017-2295-0
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966-84. DOI:10.1038/s41375-020-0776-2
- Chen KK, Du TF, Xiong PS, et al. Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia With Losing Major Molecular Response as a Definition for Molecular Relapse: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2019;9:372. DOI:10.3389/fonc.2019.00372
- Park JS, Lee SE, Jeong SH, 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
- Kota V, Atallah E. Musculoskeletal Pain in Patients With Chronic Myeloid Leukemia After Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Cessation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(8):480-7. DOI:10.1016/j.cml.2019.05.007
- Richter J, Söderlund S, Lübking 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

20. Lee SE, Choi SY, Song HY, 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
21. 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
22. Berger MG, Pereira B, Rousselot P, et al. Longer treatment duration and history of osteoarticular symptoms predispose to tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome. *Br J Haematol*. 2019;187(3):337-46. DOI:10.1111/bjh.16083
23. Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma*. 2019;61(3):650-9. DOI:10.1080/10428194.2019.1675879
24. Buchdunger E, Cioffi CL, 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.
25. Galimberti S, Fontanelli G, Barsotti S, et al. Increased values of the circulating PDGF β sustains the "withdrawal syndrome" after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients affected by chronic myeloid leukemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2015;55(3):211-2. DOI:10.1016/j.bcmd.2015.06.010
26. Takahashi N, Nishiwaki K, Nakaseko C, et al. Treatment-free remission after two-year consolidation therapy with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia: STAT2 trial in Japan. *Haematologica*. 2018;103(11):1835-42. DOI:10.3324/haematol.2018.194894
27. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0, 2009. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Accessed: 11.07.2022.
28. Petinati NA, Petrova AN, Chelysheva EY, et al. Multipotent Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Chronic Myeloid Leukemia before Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Bull Exp Biol Med*. 2019;167(4):580-3. DOI:10.1007/s10517-019-04575-0
29. Petrova A, Chelysheva E, Shukhov O, et al. Withdrawal Syndrome After Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in the Russian Prospective Study RU-SKI. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(5):267-71. DOI:10.1016/j.clml.2019.12.019
30. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(9):1108-35. DOI:10.6004/jnccn.2018.0071
31. Рубрикатор клинических рекомендаций. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/120>. Ссылка активна на 11.07.2022 [Рубрикатор клинических рекомендаций. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/120>. Accessed: 11.07.2022 (in Russian)].
Статья поступила в редакцию/The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU