

# Успешный опыт длительного наблюдения больных хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ II поколения: описание клинических случаев и обзор литературы

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

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

## Аннотация

Современные подходы лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) позволяют вывести в состояние стабильного глубокого молекулярного ответа порядка 60–70% больных. В соответствии с существующими клиническими рекомендациями больным ХМЛ проводится длительная терапия ИТК в стандартных дозах, что зачастую сопровождается проявлениями токсического дозозависимого действия препаратов. Внедрение подхода терапии, заключающегося в долгосрочном наблюдении больных на терапии редуцированными дозами ИТК, является актуальным вопросом у данной категории пациентов. Нами представлено 2 клинических случая снижения дозы ИТК II поколения с целью уменьшения проявлений лекарственной токсичности и профилактики нежелательных явлений терапии ИТК.

**Ключевые слова:** хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, большой молекулярный ответ, глубокий молекулярный ответ, нежелательные явления, редукция доз, иматиниб, nilotinib, dasatinib.

**Для цитирования:** Гурьянова М.А., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Туркина А.Г. Успешный опыт длительного наблюдения больных хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ II поколения: описание клинических случаев и обзор литературы. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (7): 90–94. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000789

## Successful use of long-term follow-up in patients with chronic myeloid leukemia with a deep molecular response at reduced doses of 2nd generation tyrosine kinase inhibitors: clinical cases and literature review

M.A. Gurianova, E.Yu. Chelysheva, O.A. Shukhov, A.G. Turkina

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) allows to achieve a deep molecular response in 60–70% of patients with chronic myeloid leukemia (CML). According to the current guidelines CML patients receive a long-term treatment with TKI in standard dose. The frequently observed adverse effects (AE) of TKI therapy are mostly dose-dependent. A new treatment approach with TKI use in reduced dose is desirable for the CML patients with existing AE or with a high risk of AE occurrence. We report the two cases of successful long-term treatment of CML patients with reduced doses of second generation TKIs. The aim of the TKI dose reduction was to reduce the clinical manifestations of drug toxicities and to prevent the AE.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, major molecular response, deep molecular response, adverse effects, doses reduction, imatinib, nilotinib, dasatinib.

**For citation:** Gurianova M.A., Chelysheva E.Yu., Shukhov O.A., Turkina A.G. Successful use of long-term follow-up in patients with chronic myeloid leukemia with a deep molecular response at reduced doses of 2nd generation tyrosine kinase inhibitors: clinical cases and literature review. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (7): 90–94. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000789

БМО – большой молекулярный ответ (соотношение BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  и  $\geq 0,01\%$ )  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИТК – ингибиторы тирозинкиназ  
МО – молекулярный ответ

НЯ – нежелательные явления  
ПВ – плевральный выпот  
РБЛ – ремиссия без лечения  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

## Введение

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

Установлено, что достижение большого молекулярного ответа – БМО (снижение экспрессии BCR-ABL до  $\leq 0,1\%$ ) и глубокого МО (BCR-ABL  $\leq 0,01\%$ , включая неопределяемый уровень) – благоприятные прогностические факторы выжи-

ваемости без прогрессирования [2]. Так R. Nehlmann и соавт. продемонстрировано, что 12-летняя безрецидивная выживаемость пациентов, достигших БМО к году терапии, значительно выше, чем в группе больных, у кого БМО не получен [3, 4].

По мере увеличения сроков терапии ИТК число пациентов с БМО и глубоким МО увеличивается. За последние годы многими исследователями опубликованы результаты по отмене терапии ИТК у больных ХМЛ с длительным и стабильным глубоким МО. Установлено, что после отмены ИТК примерно у 1/2 пациентов в течение 12 мес развива-

ется молекулярный рецидив (повышение соотношения BCR-ABL/ABL > 0,1%), что требует возобновления терапии ИТК. Однако у 1/2 больных сохраняется молекулярная ремиссия, что позволяет им продолжать наблюдаться без лечения [5–9]. Таким образом, 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 выходят вопросы предупреждения развития нежелательных явлений (НЯ) терапии и качества жизни пациентов. По мере увеличения сроков терапии пролонгируется также время «нецелевого» воздействия ИТК на другие белки-мишени в организме помимо bcr-abl-киназы, что может приводить к развитию НЯ и тем самым снижению качества жизни больных ХМЛ. Известно, что ИТК II поколения обладают более выраженной ингибирующей активностью по отношению к опухолевой тирозинкиназе bcr-abl, чем иматиниб, и имеют более широкий спектр токсичности. По литературным данным, при терапии ИТК мишенями нецелевого воздействия являются киназы c-KIT, BRAF, FMS, EGFR, PDGFR, PYK2, TIE2, VEGFR1/2/3, при чрезмерном ингибировании которых наиболее часто развиваются клинически значимые побочные эффекты [10].

Частота развития гематологической токсичности (цитопении) на фоне лечения различными ИТК II поколения примерно схожа и составляет от 14 до 28%, причем анемия развивается гораздо реже, чем тромбоцитопения и нейтропения. Профили негематологической токсичности, под которой подразумеваются лабораторные изменения и нарушения со стороны органов, сильно различаются в зависимости от применяемого ИТК. Так, специфическим видом токсичности дазатиниба являются плевральный выпот (ПВ), который развивается в среднем в 15–25% случаев, гидроперикард и легочная гипертензия [11, 12]. Н. Kantarjian и соавт. продемонстрировали, что чаще ПВ развивается при лечении дазатинибом в качестве терапии второй линии [13]. При изучении факторов, предрасполагающих к развитию ПВ у больных ХМЛ на терапии дазатинибом, выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной патологией в анамнезе наиболее часто развивается данное НЯ [14, 15]. Проявления кожной токсичности встречаются как в результате терапии дазатинибом, так и нилотинибом примерно в 20 и 30% соответственно.

Наиболее часто встречающиеся побочные явления нилотиниба – повышение активности печеночных трансаминаз (55–70%) и концентрации общего билирубина (60–70%). Примерно в 22% случаев развиваются гиперхолестеринемия и дислипидемия. Наличие последней в совокупности с другими факторами риска (пожилой возраст, курение, ожирение и т.д.) значимо влияет на вероятность возникновения отдаленных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ХМЛ: ишемической болезни сердца, окклюзионной болезни периферических артерий и нарушения мозгового

кровообращения [11, 12]. Вероятность развития того или иного неблагоприятного события со стороны сердечно-сосудистой системы определяется при помощи Фрамингемской шкалы и шкалы Score [16]. По литературным данным, в течение 5 лет частота развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХМЛ, находящихся на терапии нилотинибом и входящих в группу высокого риска, равна 23%, в свою очередь в когорте больных, относящихся к низкой группе риска, – всего 6%. Важно отметить, что вероятность развития ССО на терапии нилотинибом в суточной дозе 600 мг гораздо ниже, чем в дозе 800 мг/сут [17].

Проблема смертности больных ХМЛ от осложнений, возникающих вследствие длительной терапии ИТК, в том числе дазатинибом и нилотинибом, стоит очень остро. Согласно результатам 5-летнего исследования DASISION, из 23 летальных исходов, произошедших на терапии дазатинибом, всего 9 связаны с прогрессией ХМЛ, в остальных случаях причиной явились сердечно-сосудистые ( $n=2$ ), инфекционные осложнения ( $n=11$ ), полиорганная недостаточность ( $n=1$ ) [18]. Наряду с этим также в 2016 г. в исследовании ENESTnd продемонстрировано, что за 5 лет наблюдения больных на терапии нилотинибом 18 из 28 смертельных исходов произошли не по причине прогрессии основного заболевания. Наиболее частые причины смерти – инфекционные осложнения ( $n=4$ ) и развитие второго онкологического заболевания ( $n=4$ ), летальный исход вследствие ССО зарегистрирован всего в 2 случаях [17].

С учетом того, что значительное число пациентов (до 70–80%) после 5 лет терапии ИТК достигают БМО или глубокого МО [19] и только часть из них смогут наблюдаться в РБЛ, разработка режимов безопасной редукции доз ИТК при небольшой остаточной массе опухоли у больных ХМЛ с проявлениями лекарственной токсичности или с целью профилактики НЯ – ключевой вопрос оптимизации режимов терапии на поздних сроках лечения.

Нами представлено два клинических случая, описывающих результаты длительного наблюдения больных ХМЛ на терапии сниженными дозами ИТК II поколения.

## Клинический случай 1

Пациентке Д. диагноз хронического миелолейкоза в хронической фазе установлен в мае 2001 г. в возрасте 21 года. В дебюте заболевания группа риска Sokal и ELTS высокая. Обращала на себя внимание выраженная спленомегалия + 15 см ниже края реберной дуги.

В июне 2001 г. начата терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут. Достижение глубокого МО датируется апрелем 2011 г., когда впервые выполнено молекулярно-генетическое исследование. Переносимость иматиниба неудовлетворительная: отмечались тошнота, отечность лица, увеличение массы тела, что приводило к нарушению постоянного приема иматиниба – частым и длительным перерывам в терапии. В результате этого у больной в феврале 2012 г. отмечалась потеря БМО – уровень химерного транскрипта BCR-ABL увеличился до 0,69%. Пациентке проводилась попытка последовательного увеличения суточной дозы иматиниба до 600–800 мг, однако в результате этого эффекта не получено.

### Контактная информация:

Гурьянова Маргарита Анатольевна – врач-гематолог научно-консультативного отд-ния химиотерапии миелопролиферативных заболеваний. Тел.: +7(985)201-70-40; e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9984-389X

### Сведения об авторах:

Чельшьева Екатерина Юрьевна – к.м.н., врач-гематолог, вед. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния химиотерапии миелопролиферативных заболеваний. ORCID: 0000-0001-6423-1789

Шухов Олег Александрович – к.м.н., врач-гематолог, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния химиотерапии миелопролиферативных заболеваний. ORCID: 0000-0001-5393-0816

Туркина Анна Григорьевна – д.м.н., проф., врач-гематолог, зав. научно-консультативным отд-нием химиотерапии миелопролиферативных заболеваний. ORCID: 0000-0001-9947-2371

В апреле 2014 г. больной проведена смена терапии на ИТК II поколения нилотиниб в дозе 800 мг/сут. Сопутствующей патологии на момент смены терапии у больного не отмечено. В результате лечения через 8 мес достигнут БМО, через 1,5 года вновь получен глубокий МО.

Во время терапии нилотинибом в дозе 800 мг/сут отмечалось развитие лекарственной токсичности: гепатотоксичность 1-й степени, гиперхолестеринемия 1-й степени, кожная токсичность 2-й степени. Последняя представлена сыпью в виде папуло-пустулезных элементов на коже лица на фоне гиперпигментации и приводила к выраженному косметическому дефекту (рис. 1, см. на цветной вклейке). Начата терапия препаратами из группы статинов, гепатопротекторов, местная антибактериальная терапия кожных проявлений. Несмотря на это, побочные эффекты сохранялись, в первую очередь акнеформные высыпания и гиперпигментация кожи лица.

Учитывая наличие длительного БМО и глубокого МО, с января 2017 г. снижена доза нилотиниба до 600 мг/сут, а в сентябре 2017 г. – до 400 мг/сут. В результате снижения суточной дозы нилотиниба до 400 мг полностью регрессировала гиперхолестеринемия, нормализовалась активность печеночных трансаминаз. Однако разрешения проявлений кожной токсичности не наблюдалось, в связи с чем в октябре 2018 г. суточную дозу нилотиниба снизили до 200 мг, это в 3–4 раза ниже стандартной. Акнеформная сыпь на коже лица регрессировала лишь в результате последнего снижения дозы нилотиниба (рис. 2, см. на цветной вклейке). Важно отметить то, что в течение всего периода терапии редуцированными дозами нилотиниба проводился регулярный молекулярно-генетический мониторинг 4 раза в год; у пациентки сохранялся глубокий МО (рис. 3, см. на цветной вклейке). Длительность наблюдения на терапии нилотинибом в дозе 200 мг/сут составила 18 мес.

## Клинический случай 2

Пациентке У. диагноз хронического миелолейкоза в хронической фазе установлен в декабре 2014 г. в возрасте 55 лет. Группа риска Sokal промежуточная, группа риска ELTS низкая. Сопутствующей патологии на момент диагностики ХМЛ у пациентки не отмечалось. С декабря 2014 г. начата терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут. БМО достигнут через 6 мес терапии, глубокий МО – через 1 год лечения. Однако отмечались признаки токсичности 4-й степени в виде повышения активности печеночных трансаминаз. В результате 3-месячного перерыва в терапии в марте 2015 г. констатирован рост соотношения BCR-ABL/ABL до 24,5%. После возобновления терапии иматинибом в прежней дозе 400 мг/сут вновь повысилась активность аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы 2–3-й степени токсичности, в связи с чем в апреле 2016 г. пациентке проведена смена терапии на ИТК II поколения дазатиниб в дозе 100 мг/сут. Восстановление глубокого МО произошло через 6 мес лечения. Учитывая сопутствующую сердечно-сосудистую патологию – артериальная гипертензия 2-й степени, высокий риск развития ПВ, принимая во внимание наличие глубокого МО (МО4 – соотношение BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01$  и  $>0,0032\%$  или неопределяемый уровень BCR-ABL при количестве ABL  $\geq 1,0 \times 10^4$ ), с целью профилактики НЯ с января 2017 г. суточная доза дазатиниба снижена до 50 мг. За время наблюдения в течение 3 лет на терапии дазатинибом в суточной дозе 50 мг молекулярно-генетический мониторинг проводился 3–4 раза в год, по его результатам у пациентки сохраняется глубокий МО (МО5 – соотношение

BCR-ABL/ABL  $\leq 0,001\%$  или неопределяемый уровень BCR-ABL при количестве ABL  $\geq 1,0 \times 10^5$ ); рис. 4 (см. на цветной вклейке).

## Обсуждение

В обоих клинических наблюдениях нами продемонстрирована возможность снижения доз ИТК ниже стандартных в течение длительного времени у больных ХМЛ с глубоким МО.

В первом случае редукция дозы препарата проведена в связи с проявлениями кожной токсичности, гиперхолестеринемией и гепатотоксичностью, не купирувавшимися сопроводительной терапией. Регресс кожной токсичности отмечен только при снижении дозы нилотиниба до минимальной – 200 мг/сут. Примечательным является не только то, что за длительное время наблюдения на редуцированных дозах ИТК не отмечено развития молекулярного рецидива, но и то, что даже на терапии нилотинибом в дозе 200 мг/сут, которая в несколько раз ниже стандартной дозы, у больной в течение 1,5 года сохраняется глубокий МО.

У второй больной дозу дазатиниба снизили в 2 раза – до 50 мг/сут с целью профилактики НЯ с учетом наличия глубокого МО и имеющейся сопутствующей патологии при удолетворительной переносимости препарата. Важно отметить, что при длительном наблюдении в течение 3 лет на редуцированной дозе дазатиниба у больной сохраняется неопределяемый уровень BCR-ABL.

Предположительно, и в том, и в другом случае сохранение глубокого МО в результате длительного наблюдения на терапии ИТК II поколения в дозах в несколько раз ниже стандартных может быть связано со снижением нецелевого воздействия ИТК на здоровую кроветворную ткань в фазе редукции доз, что способствует активации иммуноопосредованных механизмов, которые в настоящее время не изучены.

За последние несколько лет зарубежными исследователями опубликованы результаты исследований DESTINY и NULO-RED [20–22]. В рамках этих исследований у больных ХМЛ последовательно выполнялась редукция доз ИТК и в случае сохранения стабильного глубокого МО проводилась отмена терапии с последующим наблюдением в РБЛ. В исследованиях по изучению редукции доз ИТК включены около 260 больных, как с БМО, так и с глубоким МО. Целью обоих исследований – оценить выживаемость без потери БМО на терапии сниженными дозами ИТК и в фазе РБЛ.

В обоих исследованиях подтверждена безопасность редукции доз ИТК и получены схожие результаты: выживаемость без потери БМО в течение 12 мес на терапии сниженными дозами ИТК в группе пациентов с глубоким МО составила 98–100%; в группе больных с БМО – 80–81% [20, 21]. В исследовании DESTINY в фазе РБЛ в группе пациентов с изначальным глубоким МО выживаемость без потери БМО составила 72% [22]. В исследовании NULO-RED из 10 пациентов, которым отменили терапию ИТК, всего у 1 пациента за период наблюдения от 5 до 33 мес констатирован молекулярный рецидив [21]. Полученные данные превышали результаты предыдущих исследований по наблюдению в РБЛ, которые проводились без предшествующего этапа редукции доз ИТК. Ни в одном случае не наблюдалось прогрессии ХМЛ до продвинутых стадий, а также потери гематологического и цитогенетического ответов. Необходимо отметить, что у всех пациентов с молекулярным рецидивом после возобновления терапии ИТК восстановлен БМО в течение 5 мес [20–22]. Согласно результатам исследования

DESTINY, у многих больных после редукции дозы ИТК отмечалось разрешение проявлений лекарственной токсичности в той или иной степени [20].

К. Naqvi и соавт., в свою очередь, продемонстрировали результаты наблюдения 83 больных ХМЛ, которым в дебюте заболевания назначалась терапия дазатинибом в сниженной дозе 50 мг/сут [23]. Полученные данные сравнивались с результатами долгосрочного исследования DASISION [18], в котором больным проводилась терапия дазатинибом в стандартной дозе 100 мг/сут. Выявлено, что доля больных с полным цитогенетическим ответом через 12 мес терапии дазатинибом в дозе 50 мг/сут составила 94%, в исследовании DASISION – 83%. Также выявлено, что вероятность достижения БМО в течение 12 мес на терапии сниженными дозами дазатиниба почти в 2 раза выше, чем стандартными (81 и 46% соответственно).

Кроме того, ПВ на терапии дазатинибом в редуцированных дозах развивался достоверно реже, чем в стандартных дозах (6 и 28% соответственно) [18, 23].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (г. Москва) с января 2020 г. ведется набор пациентов в клиническое исследование «Проспективное нерандомизированное стратифицированное исследование по редукции доз ИТК и отмене терапии у больных ХМЛ со стабильным глубоким молекулярным ответом». Планируется оценить выживаемость без молекулярного рецидива после отмены терапии с предшествующей двухэтапной фазой редукции доз ИТК. В рамках исследования всем больным предусмотрен регулярный молекулярно-генетический мониторинг, как после снижения дозы ИТК, так и после полной отмены терапии. Мы предполагаем, что изменение стратегии ведения больных ХМЛ от принятого в настоящее время стандарта пожизненной терапии до полной отмены лечения, с предше-

ствующей фазой редукции доз ИТК, даст возможность прекратить терапию у большего числа пациентов с ХМЛ с длительным и стабильным глубоким МО, а также снизить долю больных с проявлениями лекарственной токсичности  $\geq 2$ -й степени. Двух больных, наблюдение за которыми описано в данной статье, планируется включить в клиническое исследование.

## Заключение

Внедрение подхода к терапии с подбором оптимальной дозы ИТК с максимальной эффективностью и минимальной интенсивностью для больных ХМЛ с признаками уже имеющейся лекарственной токсичности или высоким риском развития НЯ на терапии ИТК является ключевым вопросом для улучшения качества жизни пациентов. Необходимо сделать акцент на том, что осуществление данного подхода возможно только при условии тщательного наблюдения за пациентами и выполнения регулярного молекулярно-генетического мониторинга. Результаты наблюдения больных ХМЛ на терапии ИТК в редуцированных дозах необходимо оценить в проспективных исследованиях.

## Конфликт интересов:

Чельшева Е.Ю.: предоставление консультаций Фьюжн Фарма, проведение лекций для Новартис.

Шухов О.А.: предоставление консультаций и проведение лекций для Новартис, Пфайзер.

Туркина А.Г.: предоставление консультаций Новартис, Пфайзер, Фьюжн Фарма.

Гурьянова М.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## 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 [Turkina AG, Novickaya NV, Golenkov AK, et al. Chronic myeloid leukemia patient registry in the Russian Federation: from observational studies to the efficacy evaluation in clinical practice. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017;10(3):390-401 (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401
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;5:e186-93. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4. PMID: 26688093.
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;31:2398-406. doi: 10.1038/leu.2017.253
4. Шухов О.А., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. и др. Отдаленные результаты терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом в ранней и поздней хронической фазе. *Клиническая онкогематология*. 2016;9:368 [Shukhov OA, Turkina AG, Chelysheva EYu, et al. Long-term results of tyrosine kinase inhibitors treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2016;9:368 (In Russ.)].
5. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al.; EURO-SKI investigators. 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
6. 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
7. 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
8. Chelysheva E, Petrova A, Shukhov O, 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. 23rd Congress of European Hematology Association. *Hematologica*. 2018;2(S1):PF374.
9. Туркина А.Г., Чельшева 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 [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. *Therapeutic Archive*. 2017;89(12):86-96 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891286-96
10. Зейфман А.А., Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г., Чиллов Г.Г. Роль селективных ингибиторов тирозинкиназ в развитии побочных эффектов при терапии хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2014;7(1):16 [Zejfman AA, Chelysheva EYu, Turkina AG, Chilov GG. Role of tyrosine-kinase inhibitor selectivity in development of adverse effects during treatment of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014;7(1):16 (In Russ.)].
11. Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И., Зарицкий А.Ю. Эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб, nilotinиб) в терапии хронической фазы хрони-

- ческого миелолейкоза. *Онкогематология*. 2013;2:22-33 [Lomaia EG, Romanova EG, Sbityakova EI, Zarickij AY. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors (dasatinib, nilotinib) in the treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia. *Onkogematologiya*. 2013;2:22-33 (In Russ.)].
12. 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 [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. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2015;8(3):302-8 (In Russ.)].
  13. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy 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;115:4136-47. doi: 10.1002/cncr.24504
  14. Quintá's-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;1:25(25):3908-14. doi: 10.1200/JCO.2007.12.032
  15. 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
  16. 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 [Troickaya EA, Vel'makin SV, Kobalava ZhD. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial'naya gipertenziya*. 2017;23 (2):160-71 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171
  17. 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
  18. 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;10,34(20):2333-40. doi: 10.1200/jco.2015.64.8899
  19. Шухов О.А., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. и др. Терапия хронического миелолейкоза согласно современным рекомендациям: результаты пилотного проспективного исследования «Ранняя индукционная терапия и мониторинг» (РИТМ). *Клиническая онкогематология*. 2019;12(2):194-201 [Shukhov OA, Turkina AG, Chelysheva EYu, et al. Treatment of chronic myeloid leukemia according to current guidelines: the results of the pilot prospective study "early induction therapy and monitoring" (РИТМ). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2019;12(2):194-201 (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-194-201
  20. 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:e310-16. doi: 10.1016/s2352-3026(17)30066-2
  21. Rea D, Cayuela J, Dulucq S, Etienne G. 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):318. 590th ASH, Atlanta.
  22. 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
  23. 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

Поступила 13.04.2020

К статье М.А. Гурьяновой и соавт. «Успешный опыт длительного наблюдения больных хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ II поколения: описание клинических случаев и обзор литературы» (с. 90)



Рис. 1. Проявления кожной токсичности: акнеформная сыпь, гиперпигментация кожи лица на терапии нилотинибом в дозе 800 мг/сут.\*



Рис. 2. Разрешение проявлений кожной токсичности в результате снижения дозы нилотиниба до 200 мг/сут.\*

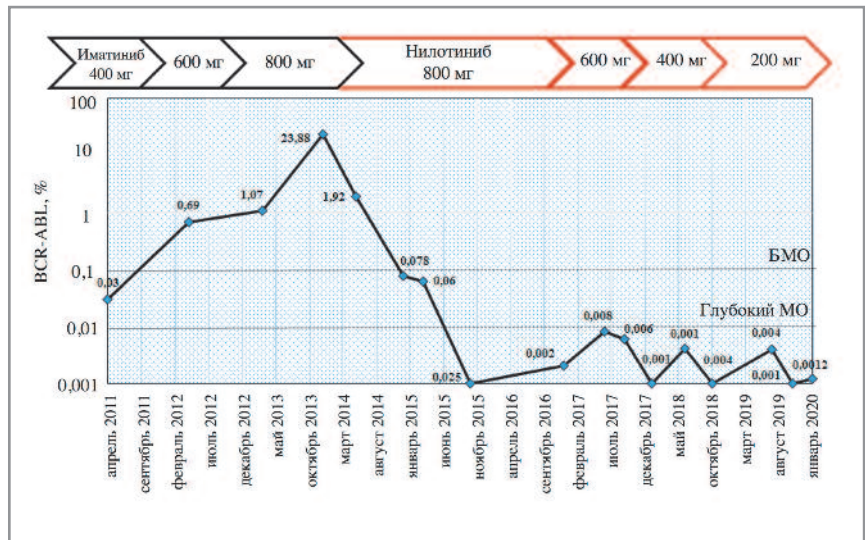


Рис. 3. Динамика BCR-ABL/ABL p210 во время терапии иматинибом и нилотинибом (клиническое наблюдение 1).

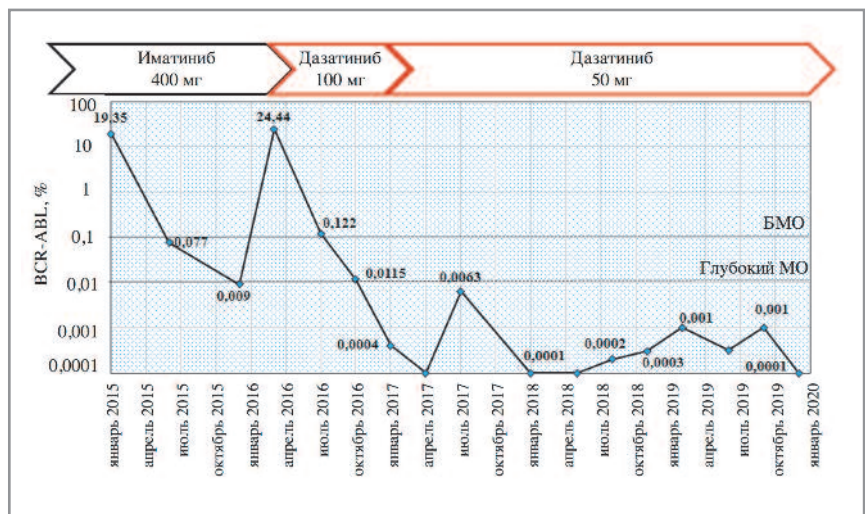


Рис. 4. Динамика соотношения BCR-ABL/ABL p210 во время терапии иматинибом и дазатинибом (клиническое наблюдение 2).

\* Согласие больной на публикацию фотографий получено.