

25-летний опыт лечения хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ: результаты, возможности, вопросы

Н.Н. Цыба[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>, tsyba2007@ya.ru

А.Г. Туркина, <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>, turkianna@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Резюме

Проведен анализ данных об эффективности терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) ингибиторами тирозинкиназ и ряда положений, требующих обсуждения и возможного пересмотра на современном этапе. Первые же клинические исследования иматиниба – первого АТФ-конкурентного ингибитора BCR::ABL1, начатые в 1998 г., продемонстрировали чрезвычайно высокую терапевтическую эффективность, впечатляюще увеличившую показатели безрецидивной и общей выживаемости больных ХМЛ. Продолжительность жизни подавляющего числа пациентов стала сравнимой с продолжительностью жизни основной популяции. За прошедшие годы арсенал терапевтических средств для лечения ХМЛ значительно обогатился: созданы и одобрены к применению три АТФ-конкурентных ингибитора тирозинкиназ 2-го поколения, для лечения пациентов с мутацией *T315I* зарегистрированы два препарата 3-го поколения – понатиниб и первый аллостерический ингибитор тирозинкиназ асциминиб. Регулярный цитогенетический и молекулярно-генетический мониторинг позволяет адекватно оценивать объем лейкозного клона и является неотъемлемой частью оценки эффективности терапии, позволяя контролировать и сохранять у ряда пациентов состояние ремиссии без применения ингибиторов тирозинкиназ. Сегодня иматиниб остается ключевым препаратом 1-й линии терапии, в то же время назначение ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения в 1-й линии терапии может привести к достижению более раннего и глубокого ответа. Выбор препарата для каждого конкретного пациента с учетом наилучшей переносимости и максимальной эффективности позволяет индивидуализировать лечение и расширить возможности терапии.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, BCR::ABL1-тирозинкиназа, отмена терапии, индивидуализация терапии, ремиссия без лечения

Для цитирования: Цыба НН, Туркина АГ. 25-летний опыт лечения хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ: результаты, возможности, вопросы. *Медицинский совет.* 2023;17(22):89–100. <https://doi.org/10.21518/ms2023-362>.

Конфликт интересов: А.Г. Туркина – доклады для Novartis, Фармсинтез, Pfizer, проезд, проживание, расходы. Цыба Н.Н. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

25 years of experience in the treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: results, opportunities, questions

Nikolay N. Tsyba[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>, tsyba2007@ya.ru

Anna G. Turkina, <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>, turkianna@yandex.ru

National Research Center for Hematology; 4, Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia

Abstract

More than 25 years ago, the discovery of imatinib, the first ATP-competitive inhibitor of BCR::ABL1, the driving oncoprotein of chronic myeloid leukemia, revolutionized patients life by transforming a fatal condition into a chronic disease. The review analyzes data on the effectiveness of chronic myeloid leukemia therapy with tyrosine kinase inhibitors and a number of provisions that require discussion and, possibly, revision at the present stage. The first clinical trials of imatinib, the first ATP-competitive inhibitor of BCR::ABL1, started in 1998, demonstrated extremely high therapeutic efficacy, impressively increasing the rates of relapse-free and overall survival in patients with chronic myeloid leukemia. The life expectancy of the overwhelming number of patients has become comparable to the life expectancy of the main population. Over the years, the arsenal of therapeutic agents for the treatment of chronic myeloid leukemia has been significantly enriched: three ATP-competitive tyrosine kinase inhibitors of the 2nd generation have been created and approved for use, 2 drugs of the 3rd generation: ponatinib, and the first allosteric tyrosine kinase inhibitor asciminib have been registered for the treatment of patients with the *T315I* mutation. Regular cytogenetic and molecular genetic monitoring makes it possible to adequately assess the volume of the leukemic clone and is an integral part of evaluating the effectiveness of therapy, allowing to control and maintain remission in a number of patients without the use of tyrosine kinase inhibitors. Today imatinib remains the key drug of the 1st line of therapy, at the same time, the appointment of 2nd generation tyrosine kinase inhibitors in the first line of therapy can lead to an earlier and deeper response. The choice of the drug for each individual patient, taking into account the best tolerability and maximum effectiveness, allows individualizing treatment and expanding the possibilities of therapy.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, BCR::ABL tyrosine kinase, individualized therapy, therapy discontinuation

For citation: Tsyba NN, Turkina AG. 25 years of experience in the treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: results, opportunities, questions. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(22):89–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-362>.

Conflict of interest: Anna G. Turkina – reports for Novartis, Pharmsintez, Pfizer, traveling, accommodation, expenses. Nikolay N. Tsyba declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 1845 г. были опубликованы две статьи патолога из Эдинбурга Д. Беннета, представившего результаты аутопсии двух пациентов, у которых при жизни выявлялось увеличение печени и селезенки. Немногим позднее Р. Вирхов – патолог госпиталя Шарите – описал схожую патологическую картину у умершего пациента, но предположил, что клетки его крови были изменены в результате не сепсиса, а неизвестного ранее заболевания. После повторного описания аналогичной патологоанатомической картины Р. Вирховым был впервые использован термин «лейкемия» («селезеночная лейкемия») в качестве названия заболевания, позднее ставшего известным как хронический миелолейкоз (ХМЛ) [1, 2].

Первые попытки лечения ХМЛ были предприняты лишь спустя 20 лет раствором калия арсенита (раствором Фаулера), немногим более эффективным оказалось применение с 1903 г. рентгеновских лучей; также пытались использовать бензол, уретан, радиоактивный фосфор, эмбихин, допан, которые приводили к кратковременному улучшению, но были весьма токсичны [3–5].

Миелосан – под этим названием в России был известен 1,4-диметилсульфонилоксибутан, синтезированный в 1952 г., – оказался эффективным практически у всех ранее нелеченных пациентов. Хотя средняя продолжительность жизни увеличилась незначительно – до 45–55 мес., а до 5-летнего срока доживали лишь 30–40% пациентов, качество их жизни изменилось в лучшую сторону [6–9].

Клиническое течение ХМЛ, длительность заболевания у разных пациентов существенно отличались, несмотря на единый патогенез и практически одинаковое в то время лечение, в связи с чем были предприняты попытки создания модели течения ХМЛ, позволяющей объективно сравнивать результаты лечения и отчасти прогнозировать течение болезни. Первая такая шкала известна под названием индекса Sokal [10]. В дальнейшем появились и другие прогностические шкалы [11, 12]. Появление таких препаратов, как Гидреа (гидроксимочевина) и интерфероны (ИФН) [13], увеличило медиану продолжительности жизни до 56 мес. [14], а назначение ИФН с малыми дозами цитозара позволило достичь 10-летней продолжительности жизни у 27–53% пациентов [15].

Основным патогенетическим событием, которое приводит к развитию ХМЛ, является реципрокная транслокация t(9;22), которая приводит к образованию так называемой филадельфийской хромосомы (Ph-хромосомы) [16].

В результате указанной транслокации на 22-й хромосоме образуется слитный ген *BCR::ABL*, кодирующий bcr-abl-онкопротеин, который обладает высокой активностью. Эта аномальная bcr-abl-тирозинкиназа играет ключевую роль в лейкозной трансформации стволовых гемопоэтических клеток. Клетки, содержащие bcr-abl-онкобелок, имеют повышенную пролиферативную активность, в них нарушаются процессы апоптоза, снижается адгезия и уменьшается зависимость от внешних механизмов регуляции [17].

Поиски способов блокировки активности ABL-тирозинкиназы привели к созданию первого препарата патогенетического действия для терапии ХМЛ – иматиниба мезилата. Клинические испытания, начавшиеся в июне 1998 г., показали многократное превосходство эффективности иматиниба над терапией ИНФ-α в сочетании с цитозаром, являвшихся стандартом лечения ХМЛ в то время. После 54 мес. наблюдения выживаемость пациентов, начавших лечение иматинибом в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, составила 90%, у 93% из них признаков прогрессирования заболевания не было [18]. Однако с течением времени могла снижаться чувствительность к иматинибу, развиваться резистентность. Увеличение дозы препарата в попытке их преодоления часто приводило к проявлениям токсичности, а причиной резистентности в 30–48% случаев [19–23] в зависимости от фазы заболевания и метода исследования оказалась мутация гена *BCR::ABL1*. К настоящему времени описано более 100 различных мутаций [20–22]. Мутация *T315I* – замена цитидина на тимин в положении 315 молекулы тирозинкиназы – препятствует проникновению препарата в тирозиновый карман *BCR::ABL1*-тирозинкиназы и блокировке фосфорилирования [23].

Результатом дальнейших исследований стало создание группы ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (ИТК2), эффективных как при непереносимости иматиниба, так и при определенной резистентности к нему: нилотиниб – структурный аналог иматиниба, но связывающийся с *BCR::ABL*-тирозинкиназой в большем количестве участков, что значительно повышает его активность по сравнению с иматинибом; дазатиниб структурно отличается от двух первых препаратов и блокирует активность *BCR::ABL1*-тирозинкиназы не только в неактивной, но и в активной конформации. При исследовании в клеточной культуре нилотиниб оказался в 16 раз активнее иматиниба, а дазатиниб – в 325 раз. Бозутиниб – ингибитор киназы *BCR::ABL*, а также киназ семейства SRC, в том числе SRC, LYN и HCK – еще одно лекарственное средство, относящееся к этой группе. Все

препараты данной группы способны подавлять рост лейкозных клеток, имеющих большинство известных мутаций, за исключением *T315I* [24].

Для пациентов с резистентностью к ИТК2 или мутацией *T315I* синтезированы ИТК уже 3-го поколения (ИТК3) – понатиниб и асциминиб. Понатиниб – ингибитор кластерного региона точечного разрыва онкогена Абельсона – BCR::ABL1-тирозинкиназы, обладающий высокой аффинностью к нативной BCR::ABL1 и мутантным формам киназы ABL, препарат зарегистрирован в России в 2022 г. Асциминиб – ИТК3 – первый препарат из класса ингибиторов STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), блокирующий BCR::ABL1-киназу за счет взаимодействия с миристоиловым карманом, зарегистрирован в России в 2023 г. (таблица).

В настоящее время проводятся клинические исследования препарата олверембатиниб (HQP1351) – еще одного ИТК3, который продемонстрировал высокую эффективность у больных ХМЛ, в том числе с мутацией *T315I* [25].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ: ЦЕЛИ, РЕЗУЛЬТАТЫ, ПРОБЛЕМЫ

Цель современной терапии ХМЛ – максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона, предупреждение развития резистентности и обеспечение длительной выживаемости пациентов при хорошем качестве жизни. Еще одной целью последнего десятилетия является достижение длительного глубокого молекулярного ответа (ГМО), позволяющего отменить прием ИТК, сохраняя молекулярную ремиссию без лечения (РБЛ).

Терапия ИТК показана в непрерывном режиме – ежедневно, длительно, постоянно. Начальная доза препаратов не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента. Прием препаратов можно начинать при любом числе лейкоцитов. Цитогенетический и молекулярно-генетический контроль результатов терапии, своевременная оценка ответа и при необходимости переключение на следующую линию терапии являются основополагающими для достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО) и ГМО, профилактики развития

резистентности и прогрессирования в терминальную стадию ХМЛ. При применении иматиниба в ХФ ХМЛ в 1-й линии лечения общая выживаемость (ОВ) к 11 годам составляет 83%, выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) или бластного криза (БК) – 92% [26]. По сравнению с иматинибом применение ИТК2 в 1-й линии лечения более эффективно и приводит к снижению вероятности прогрессирования ХМЛ, позволяет чаще и в более ранние сроки достигать ГМО: через год приема нилотиниба большой молекулярный ответ (БМО) был достигнут у 77% пациентов против 60%, а через 5 лет терапии нилотинибом ГМО4,5 был достигнут у 54% пациентов против 31% [27, 28]. Назначение дазатиниба в дозе 100 мг/сут позволило получить БМО к 1-му году лечения у 76% пациентов против 64%, получавших иматиниб. К 5 годам терапии ГМО4,5 достигнут у 42% пациентов в группе дазатиниба против 33% в контрольной группе иматиниба [28–30].

Сегодня иматиниб – самый доступный препарат, профиль токсичности которого является наиболее безопасным, а опыт применения в 1-й линии лечения – наиболее длительным. Препарат является оптимальным для лечения пациентов из низкой группы риска, старше 60 лет и (или) с сопутствующими заболеваниями, ограничивающими назначение ИТК2. При непереносимости иматиниба или резистентности к нему применение ИТК2 эффективно в качестве 2-й и последующих линий терапии как в ХФ, так и в ФА или БК. У 59% пациентов в ХФ ХМЛ при назначении нилотиниба во 2-й линии лечения был достигнут БЦО, у 45% пациентов – ПЦО [31], применение дазатиниба во 2-й линии терапии в ХФ ХМЛ позволило получить БМО у 55% пациентов при непереносимости иматиниба и у 43% – при резистентности к нему [32], в ФА БЦО был получен у 33% и ПЦО – у 24% пациентов [33], а при БК БЦО – у 25% пациентов с миелоидным вариантом БК и 50% – с лимфоидным БК [34]. Бозутиниб оказался эффективным у пациентов с резистентностью к предшествующей терапии иматинибом или ее непереносимостью [35] и у пациентов с неудачей терапии дазатинибом и нилотинибом: ПГО, ПЦО и БМО были получены у 72, 22 и 25% пациентов соответственно после терапии

● **Таблица.** Ингибиторы тирозинкиназ, применяемые в терапии хронического миелолейкоза

● **Table.** Tyrosine kinase inhibitors used in the treatment of chronic myeloid leukemia

Препарат	1-я линия терапии, 2-линия при непереносимости предыдущей терапии (рекомендуемые дозы)	2-я линия терапии при резистентности предшествующей терапии (рекомендуемые дозы)	3-я и более линия терапии
Иматиниб	400 мг (600–800 мг возможно применять при ФА, БК)	Непереносимость ИТК2 в 1-й линии	–
Нилотиниб	300 мг 2 р/день (ХФ, ФА)	400 мг 2 р/день (ХФ, ФА)	400 мг 2 р/день
Дазатиниб	100 мг (ХФ), 140 мг (ФА, БК)	100 мг (ХФ), 140 мг (ФА БК)	100 мг (ХФ), 140 мг (ФА БК)
Бозутиниб	400 мг (все фазы)	500 мг (все фазы)	500 мг (все фазы)
Понатиниб	–	45 мг при мутации <i>T315I</i> (все фазы)	15–30 мг без мутации <i>T315I</i> ; 45 мг при мутации <i>T315I</i> (все фазы)
Асциминиб	–	–	80 мг без мутации <i>T315I</i> ; 400 мг при мутации <i>T315I</i> (ХФ)

Примечание. ХФ – хроническая фаза; ФА – фаза акселерации; БК – бластный криз; ИТК2 – ингибиторы тирозинкиназ 2-го поколения.

иматинибом и дазатинибом и у 77, 21 и 5% пациентов – иматинибом и нилотинибом [36].

При смене терапии необходимо учитывать ограничения к назначению определенных ИТК, обусловленные сопутствующими заболеваниями пациента и возможным проявлением токсичности препарата. Для иматиниба и бозутиниба существенных противопоказаний к их назначению нет. Следует помнить, что при их длительном применении может повышаться уровень креатинина [37]. Назначение нилотиниба может привести к окклюзии периферических сосудов, повлечь обострение сердечно-сосудистых заболеваний, повышение липазы сыворотки, иногда с клиническими проявлениями панкреатита, повышение уровней холестерина, глюкозы, неконъюгированного билирубина (при болезни Жильбера без клинических проявлений) [38]. При приеме дазатиниба могут обостриться хронические заболевания легких, развиться легочная гипертензия, появиться плевральный выпот, а в связи с нарушением функции тромбоцитов при их нормальном количестве может появиться склонность к кровотечениям [29, 30, 39, 40]. Все ИТК следует применять с осторожностью при удлинённом интервале QT с клинически выраженной сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями. Необходимо избегать одновременного применения ИТК как с индукторами, так и ингибиторами изофермента CYP3A [41].

Мутации тирозинкиназного домена гена *BCR::ABL1* определяют чувствительность лейкозных клеток к воздействию определенного ИТК. Их наличие целесообразно определять в дебюте ХМЛ, в ФА и БК, исследовать при неудаче терапии и перед сменой ИТК [20, 24, 25, 42–44].

Начиная с 2011 г. стало понятно, что пациенты с ХМЛ, у которых лечение ИТК сохраняет свою эффективность, имеют ожидаемую продолжительность жизни такую же или почти такую, как и у населения в целом, что вполне закономерно обозначило следующую исследовательскую задачу – достижение длительного ГМО, позволяющего прекратить прием ИТК, сохраняя состояние РБЛ [45–50].

В 2002 г. F.X. Mahon et al. сообщили о результатах наблюдения без лечения небольшой группы пациентов, достигших ПЦО на фоне терапии ИФН и имеющих неопределяемый уровень *BCR::ABL1*. При медиане наблюдения 36 мес. выживаемость без потери ПЦО не отличалась в группе пациентов, прекративших лечение, от данных группы пациентов, оставшихся на терапии ИФН, и составила 47% [46]. В 2004 г. французской группой исследователей было организовано пилотное исследование STIMPilot по прекращению терапии у 12 пациентов, получавших иматиниб, с неопределяемым в течение длительного времени уровнем *BCR::ABL1*. Молекулярный ответ (МО) сохранялся у 6 (50%) пациентов при сроке наблюдения 24 мес. [47, 49]. Возможность длительного наблюдения большой группы больных ХМЛ (n = 100) без терапии ИТК описано в проспективном многоцентровом исследовании STIM (STop IMatinib). Общим условием для всех исследований РБЛ является включение пациентов с предшествующей терапией ИТК не менее 3 лет и стабильным ГМО (МО4–МО4,5)

не менее 1–2 лет [50–52]. Продолжительность терапии ИТК наиболее часто отмечается исследователями как значимый фактор прогноза сохранения РБЛ. В исследовании EURO-SKI при длительности терапии более 5,8 года вероятность сохранения РБЛ составила 63 против 41% для меньшего срока [52]. В канадском исследовании TRAD при сроке терапии ИТК более и менее 8,7 года вероятность сохранения РБЛ составила 80,5 и 34,6% соответственно. Спорным остается вопрос о значении глубины МО (МО4 против МО4,5) на момент отмены терапии. В ряде исследований отмечено, что более глубокий МО коррелирует с высокой вероятностью сохранения РБЛ [53–55]. В нескольких исследованиях сообщается, что продолжительность ГМО также является важным фактором сохранения РБЛ.

По данным EURO-SKI, при длительности ГМО более и менее 3,1 года вероятность сохранения БМО к 6 мес. отмены терапии составила 61 и 44% соответственно. При этом каждый дополнительный год поддержания на лечении МО4,0 увеличивал вероятность сохранения РБЛ к 6 мес. отмены терапии на 3% [52]. Показано возрастание вероятности сохранения РБЛ к 6 мес. по мере увеличения длительности сохранения МО4,0 на фоне терапии иматинибом и составляет 41, 70,4 и 94,4% для сроков поддержания МО4 в течение не более 7,8, более 7,8 и не менее 10,6 года соответственно. Результаты исследования EURO-SKI показали, что именно продолжительность ГМО является более важным фактором успеха в поддержании РБЛ, чем длительность терапии [56]. В исследовании RU-SKI, включавшем 98 больных ХМЛ с длительностью терапии ИТК не менее 3 лет и ГМО продолжительностью не менее 2 лет, выживаемость без потери БМО через 3 и 5 лет после отмены ИТК составила 51 и 46% соответственно. По данным авторов, важным фактором сохранения БМО является продолжительность лечения ИТК и ГМО. Терапию возобновляли при потере БМО. У всех 50 пациентов, возобновивших лечение, были восстановлены БМО и ГМО4 [53].

В некоторых исследованиях показано, что ранний МО положительно влияет на вероятность достижения ГМО, а в дальнейшем – и сохранения РБЛ. В настоящий момент в исследованиях нет информации о повышенной вероятности сохранения РБЛ после прекращения терапии дазатинибом или нилотинибом по сравнению с иматинибом.

Как уже отмечалось, решающим условием для безопасного наблюдения пациентов в РБЛ является своевременный молекулярный контроль методом полимеразной цепной реакции, который проводится ежемесячно в первые полгода после прекращения лечения и далее 1 раз в 2–3 мес. Важно, чтобы молекулярное исследование выполнялось в стандартизированной лаборатории, а результат выражался в соответствии с международной шкалой. У пациентов с молекулярным рецидивом в условиях клинических исследований терапия быстро возобновлялась, чаще всего с использованием того же ИТК, что и до прекращения лечения. Согласно результатам этих исследований, у большинства пациентов был восстановлен ГМО после возобновления лечения ИТК [49–53, 55, 57–59],

что свидетельствует о безопасности РБЛ в отношении развития вторичной резистентности при условии строгого молекулярного контроля и своевременного возобновления терапии. У ряда больных ХМЛ ($\approx 30\%$) после прекращения приема ИТК наблюдается синдром отмены, патофизиологические механизмы и факторы развития которого точно не установлены. Развитие синдрома отмены оказалось обратимым и хорошо контролируемым явлением. Установлена тенденция к более низкой выживаемости без потери БМО после отмены терапии у пациентов с синдромом отмены, однако различия не были значимыми [60].

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ

Накопленная в результате длительных наблюдений информация о течении ХМЛ и эффективности терапии ИТК позволила ряду авторов предложить внести изменения в рекомендации по тактике ведения больных ХМЛ [61–63].

Цели терапии и выбор тактики ведения пациента

Пожизненная терапия ИТК многократно уменьшила риск прогрессирования заболевания, значительно увеличив ОВ больных ХМЛ [62]. В то же время увеличение в развитых странах среднего возраста населения позволяет предположить, что заболеваемость ХМЛ будет расти, а число пациентов – неуклонно увеличиваться. Ежегодно в Европе диагностируют до 5000 новых случаев болезни, в США к 2050 г. прогнозируется увеличение числа пациентов примерно до 180 тыс. С учетом этих данных пожизненное обеспечение ИТК возрастающего числа пациентов становится ощутимым финансовым бременем для государства и часто для самих пациентов с ХМЛ [45, 61].

Чтобы обеспечить оптимальное использование ИТК в 1-й и последующих линиях терапии ХМЛ, целесообразно четко определить цели терапии ИТК, предназначенные для их достижения. В 1-й линии терапии ХФ ХМЛ иматиниб и ИТК2 ассоциируются с сопоставимыми результатами выживаемости и практически нормальным качеством жизни [56, 63–66]. Целью терапии может быть длительная выживаемость или РБЛ. Для пациентов старших возрастных групп выживаемость может быть главной целью, РБЛ – второстепенной, а иматиниб – лучшим препаратом 1-й линии терапии ИТК. У более молодых пациентов при отсутствии ГМО (транскрипты *BCR::ABL1* 0,01% и менее) для достижения РБЛ допускается более агрессивное лечение, подразумевающее смену препаратов. Назначение ИТК2 в 1-й линии терапии позволяет достигнуть ГМО в более ранние сроки и сократить время до перехода на РБЛ. На выбор ИТК 1-й линии терапии влияет наличие у пациентов определенных сопутствующих заболеваний [67] и группа риска (шкала Sokal, ELTS и др.), определяемые при диагностике: у пациентов группы высокого риска в условиях реальной практики в 1-й линии терапии часто отдают предпочтение ИТК2 перед иматинибом. Для пациентов более низких групп риска результативность иматиниба и ИТК2 различается незначительно [10, 68–70].

В ранних исследованиях эффективности иматиниба отмечалось, что частота первичной резистентности к терапии ИТК 1-й линии составляет 10%, а вторичной – 30%. Дальнейшие исследования показали, что истинная резистентность к терапии 1-й линии значительно ниже. В исследовании CML IV с медианой наблюдения 10 лет, включавшем 1551 пациента, получавшего лечение в ХФ ХМЛ с использованием схем на основе иматиниба, 10-летняя ОВ составила 82%, относительная – 92%, а кумулятивная частота трансформации в БК – всего 5,8%. Только 26,5% пациентов перешли с иматиниба на ИТК2 [64]. Анализ отдаленных результатов терапии иматинибом больных ХМЛ в России, включенных в программу GIPAP, показал, что 10-, 15- и 20-летняя ОВ составила 82, 74 и 62% соответственно. Из 70 (30%) умерших пациентов в 51% случаев смерть наступила от прогрессирования заболевания, в 39% – от причин, не связанных с ХМЛ. Авторы исследования полагают, что терапия иматинибом в 1-й линии, результатом которой является достижение ОВ, сравнимой с общей популяцией, для большинства пациентов с ХМЛ высокоэффективна [71]. Еще в одном долгосрочном наблюдении вероятная 15-летняя ОВ на терапии иматинибом в 1-й линии (включая любую смерть независимо от причины) составила около 75%, специфическая выживаемость при ХМЛ – более 90% [72].

Несмотря на эффективность терапии 1-й линии ИТК, у части пациентов возникают неудачи лечения, требующие перевода на другой ИТК либо назначения иного лечения. Несостоятельность 1-й линии терапии может быть обусловлена токсичностью или резистентностью к лечению ИТК [73]. В работах R. Hehlmann et al., H.J. Henk et al. было показано, что после 5 лет терапии ИТК 1-й линии около 40–60% пациентов переходили на альтернативные ИТК [74, 75]. Позднее выяснилось, что в тот период причиной частой смены препаратов у больных ХМЛ служили показания, которые сегодня рассматриваются не так часто. Многим пациентам рекомендовали перейти с иматиниба или ИТК2 на другой ИТК этой группы, когда транскрипты *BCR::ABL1* составляли более 10% через 3 мес., более 1% – через 1 год или даже на уровне от 0,1% до менее 1% – через 1–5 лет терапии. Для продолжения РБЛ пациентам могли рекомендовать сменить ИТК даже при транскриптах *BCR::ABL1* менее 0,1%. При появлении токсичности ИТК его часто меняли на другой независимо от ее характера и тяжести, вместо того чтобы попытаться снизить дозу, если симптомы были обратимыми или умеренными, а пациенты находились в оптимальном МО [75]. Ряд исследователей полагают, что это и стало причиной более частых ранее зарегистрированных неудач лечения [75, 76].

Сниженные дозы ингибиторов тирозинкиназ: кому и когда

Считалось, что определенные токсические эффекты характерны только для конкретных ИТК, но последние данные показали неожиданно более высокую частоту перекрестной непереносимости ИТК [76–80]. При анализе причин неудач в 1-й линии терапии ИТК, проведенном в Канаде, примерно в 57% случаев была

непереносимость ИТК, в 43% – резистентность к ним. При последующих наблюдениях непереносимость становилась более распространенной причиной и часто повторялась у одних и тех же пациентов [81]. Токсичность ИТК в значительной степени является дозозависимой. Первоначально дозы ИТК разрабатывались в рамках стратегии, аналогично используемой для химиотерапии, т. е. дозы, на один уровень ниже максимально переносимой. Позднее было установлено, что эффективность препарата может быть аналогичной или сохраняться после достижения ответа при более низких дозах ИТК [70, 77, 82–84]. Продолжительный опыт применения ИТК при ХМЛ обозначил новую концепцию в терапии опухоли – разработку долгосрочной таргетной терапии в оптимальной биологической дозе [85–88].

В последнее десятилетие было показано, что дазатиниб в дозе 50 мг в день безопаснее, но столь же эффективен, как и 100 мг в день. При лечении дазатинибом 50 мг в день в 1-й линии терапии с медианой наблюдения 5 лет частота первичной и вторичной резистентности, определяемой как выявление транскриптов *BCR::ABL1* более 1% в любое время после 12 мес. терапии, составила менее 5%. Расчетная 5-летняя ОВ составила 98%. Два пациента умерли (смерти не связаны с ХМЛ), не было ни одного случая трансформации в ФА или БК [70, 89]. Эти результаты сопоставимы с данными, полученными в рандомизированном исследовании эффективности дазатиниба (100 мг/сут) в сравнении с иматинибом в 1-й линии терапии ХМЛ [29].

Побочные эффекты бозутиниба можно смягчить, постепенно увеличивая дозы: 100 мг в день в течение 1–2 нед., затем 200 мг в день в течение 2–4 нед. и 300 мг в день в течение 1 мес., затем скорректировать дозу до 400 мг в день (одобренная доза для начальной терапии), более низкой или в зависимости от ответа высокой дозы [90, 91]. Было показано, что снижение дозы бозутиниба до 300 или 200 мг при возникновении нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением, улучшило переносимость препарата у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ и позволило продолжить лечение. При этом у значительного числа пациентов впервые после снижения дозы были достигнуты БМО и ПЦО [90–92]. По мнению ряда исследователей, при достижении оптимального ответа дозу нилотиниба можно безопасно снизить с 300–400 до 150–200 или даже 200 мг/сут, если возникают побочные эффекты или есть опасения относительно их возникновения у пациентов с оптимальным ответом. Также было отмечено, что эффективность препарата после достижения ответа может сохраняться при более низких дозах [75, 92–94].

Минимальная остаточная болезнь и выживаемость больных хроническим миелолейкозом

Рекомендации ELN (European LeukemiaNet) и NCCN (National Comprehensive Cancer Network) подчеркивают важность достижения раннего МО в 3–6 мес. и ПЦО – к 12 мес. терапии, что в первые годы применения ИТК привело к попыткам оптимизировать терапию путем перехода с иматиниба на ИТК2 [95–97]. В исследовании R. Hehlmann et al. CML IV достижение транскриптов

BCR::ABL1 менее 10% через 3 мес. ассоциировалось с 5-летней ОВ 94% по сравнению с 90%, если уровни были больше 10% [64], однако результаты более поздних исследований показывают, что 6-месячная временная точка для раннего МО более важна, чем 3-месячная, и что его отсутствие в 6 мес. выявляется у меньшинства оптимально леченных и соблюдающих требования пациентов (менее 5% при использовании ИТК2) [97–99]. Исторический опыт применения ИФН-α показал, что достижение БЦО или ПЦО ассоциируется с отличной долгосрочной выживаемостью [46, 100, 101], однако после появления иматиниба и других ИТК преобладающей практикой стало достижение как можно более глубоких МО (даже если не ставилась цель достичь РБЛ) независимо от затрат, связанных с частой сменой ИТК и их потенциальной дополнительной токсичностью. Предполагалось, что более ранние и глубокие МО являются надежными суррогатными конечными точками для долгосрочной выживаемости. J. Shaya et al. сообщили, что пациенты, не достигшие ПЦО после 2 лет терапии ИТК, имели значительно худшую выживаемость, чем пациенты с достигнутым результатом лечения [102]. Предполагаемая 10-летняя выживаемость составила 75 против 90%. Это различие было статистически и клинически значимо, однако это же исследование показало, что даже пациенты, не достигшие БЦО, жили достаточно долго. В другом исследовании, включавшем наблюдение за 131 пациентом без БЦО после 2 лет терапии ИТК, A. Bidikian et al. отметили, что 10-летняя специфическая выживаемость при ХМЛ была одинаковой (95%) среди пациентов с транскриптами *BCR::ABL1* больше 0,1–1% и 1–10% [103], и только у пациентов с уровнем *BCR::ABL1* больше 10% после 2 лет терапии ИТК 10-летняя ОВ была хуже – 80%. Таким образом, как и в случае с ИФН-α, достижение уровня транскриптов *BCR::ABL1* меньше 10% привело к приемлемой долгосрочной выживаемости. Этот вывод может оказаться важным при курации пациентов старшей возрастной группы в связи с высокой степенью коморбидности и вероятности развития осложнений при переходе на ИТК2.

Мутации гена *BCR::ABL1*: аллогенная трансплантация против ингибиторов тирозинкиназ 3-го поколения

Среди пациентов, у которых не достигнут оптимальный ответ на терапии иматинибом, переход на ИТК2 является наиболее подходящим решением. Выбор ИТК2 зависит от сопутствующих заболеваний пациента и мутаций в киназном домене ABL, которые нужно исследовать при предполагаемой смене терапии [95, 104]. Мутации *F317V/L/I/C*, *T315A*, *V299L*, *Q252H* определяют низкую чувствительность к дазатинибу, мутации *Y253H*, *E255K/V*, *F359V/C/I* снижают эффективность назначения нилотиниба, а мутации *E255K/V*, *V299L*, *G250E* – бозутиниба [20, 24, 42, 43]. Терапия иматинибом, нилотинибом, дазатинибом и бозутинибом неэффективна при наличии мутации *T315I* [25]. Выявление данной мутации диктует необходимость назначения понатиниба или асциминиба, а в случае неэффективности – поиска HLA (Human Leukocyte Antigens) идентичного донора для

выполнения аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [43].

Для пациентов, у которых развивается резистентность к препаратам 1-й линии и терапии ИТК2, наиболее целесообразен переход на ИТК3 (понатиниб, асциминиб) [27]. Появление этих препаратов (ИТК3) позволяет рассматривать аллогенную ТГСК как 4-ю и последующие линии для большинства пациентов без сопутствующей патологии. Исключение может быть сделано для молодых пациентов, имеющих HLA-совместимого родственного донора, для которых аллогенная ТГСК остается высокоэффективной процедурой, а ее выполнение в более ранние сроки сохраняет свое значение. У пациентов в ФА и БК после достижения 11 ХФ с помощью комбинированного лечения (ИТК + химиотерапия) также необходимо решить вопрос о проведении аллогенной ТГСК [105–108]. Для пожилых пациентов, возможно, будет разумным отказ от аллогенной ТГСК в пользу стратегий, включающих комбинирование наиболее оптимального ИТК с другими препаратами, такими как гипометилирующие агенты (децитабин, азацитидин), гидроксимочевина, низкие дозы цитарабина, и поддерживающих сохранение в ХФ ХМЛ (хотя и без ПЦО) в течение десятилетия [103, 109, 110].

Развитие резистентности у пациентов, получавших ИТК2, и наличие мутации *T315I* обеспечили терапевтическую нишу для ИТК3 понатиниба и асциминиба. Первоначально понатиниб был рекомендован к применению в дозе 45 мг/сут [111–114], однако недавние исследования показали, что более низкие дозы также являются эффективными и более безопасными [77, 79]. В исследовании OPTIC участвовали 282 пациента с ХМЛ, непереносимостью лечения двумя и более предшествующими ИТК, резистентностью к ним или наличием мутации *T315I*. Пациенты были рандомизированы по начальной дозе понатиниба 45, 30 или 15 мг ежедневно, доза препарата в первых двух группах была снижена до 15 мг в день после достижения ПЦО, пациенты с наличием мутации *T315I* продолжали прием в дозе 45 мг/сут. Понатиниб в дозе 45 мг продемонстрировал более высокую эффективность у пациентов с мутацией *T315I* по сравнению с дозами 30 и 15 мг (ПЦО был получен у 60 против 25 и 10% пациентов), показатели 3-летней ОВ были одинаковыми при всех схемах дозирования (≈90%). Частота возникновения аортальных тромбозов была значительно ниже, чем в предыдущих исследованиях [77].

М. Vreccia et al. сообщили о своем опыте лечения понатинибом 666 пациентов в Италии. 90% пациентов ранее получали два и более ИТК. Среди 515 пациентов с ХФ ХМЛ кумулятивная частота ПЦО составила 77%, БМО – 65% и МО4 – 43%. Среди 151 пациента с продвинутой стадией ХМЛ частота ПЦО была 50%, БМО – 37% и МО4 – 28%. При медиане наблюдения 18 мес. умерли 28 пациентов с ХФ ХМЛ (5%), 113 (22%) потребовалось снижение дозы из-за артериальных тромбозов [115].

В систематическом обзоре J.H. Lipton et al., включавшем 12 клинических исследований по сравнению

понатиниба и ИТК2 у пациентов, резистентных к предшествующему назначению ИТК2, понатиниб ассоциировался со значительно более высокими показателями ответов [26]. Результативность лечения 354 пациентов с ХФ ХМЛ, получавших терапию 3-й линии понатинибом в РАСЕ-OPTIC (n = 150) или в госпитале MD Anderson (n = 31), сравнивалась с эффективностью лечения ИТК2 173 пациентов из госпиталя MD Anderson в качестве терапии 3-й линии. Оценка 3-летней выживаемости без прогрессирования составила 83 против 59%, а ОВ – 87 против 83% для понатиниба и ИТК2 соответственно. При многофакторном анализе понатиниб являлся независимым благоприятным фактором выживания.

Таким образом, понатиниб обладает высокой терапевтической эффективностью, а рекомендуемый режим дозирования обеспечивает более высокую переносимость и лучшие результаты выживаемости даже у больных ХМЛ после многих линий терапии ИТК и (или) с мутацией *T315I* [116].

Асциминиб был одобрен для лечения ХФ ХМЛ после неудачи/непереносимости терапии двумя и более ИТК или наличия мутации *T315I* [117, 118]. В рандомизированном исследовании ASCEMBL сравнивали эффективность асциминиба в дозе 40 мг 2 раза в день и бозутиниба в дозе 500 мг в день у пациентов с ХФ ХМЛ и предшествующим воздействием двумя и более ИТК. Доля пациентов, достигших БМО через 6 мес. (25 против 13%) и 96 мес. (37,6 против 15,8%) была более высокой при назначении асциминиба по сравнению с бозутинибом [117]. НЯ 3-й степени тяжести и выше отмечены приблизительно с одинаковой частотой (56,4 против 68,4%), но следует отметить, что НЯ, потребовавшие отмены асциминиба, возникали в 3 раза реже, чем при лечении бозутинибом – 7,7 против 26,3% соответственно. Полученные данные, по мнению авторов, позволяют говорить о целесообразности назначения асциминиба в качестве стандарта лечения пациентов в ХФ ХМЛ, ранее получавших два и более ИТК [117, 118].

Особого внимания заслуживают обновленные результаты открытого нерандомизированного исследования фазы I (NCT02081378), оценивающего безопасность, переносимость и эффективность монотерапии асциминибом в дозе 10–200 мг 1 или 2 раза в день у 115 пациентов в ХФ ХМЛ без мутации *T315I*. При медиане наблюдения 4 года лечение асциминибом продолжали 69,6% пациентов. Наиболее распространенные побочные эффекты не менее 3-й степени включали повышение активности ферментов поджелудочной железы (22,6%), тромбоцитопению (13,9%), гипертонию (13,0%) и нейтропению (12,2%). Клинические проявления панкреатита и артериальная окклюзия имели место в 7,0 и 8,7% случаев соответственно. Большинство НЯ отмечены в течение 1-го года, в дальнейшем вероятность возникновения новых НЯ была низкой. Анализ эффективности терапии показал, что ПЦО, БМО и ГМО (*BCR::ABL1* 1% и менее; 0,1% и менее и 0,01% и менее) были получены у 61,3; 61,6 и 33,7% пациентов соответственно. Авторы подчеркивают стабильность полученного БМО, что подтверждает

долгосрочную безопасность и эффективность терапии асциминебом в исследуемой группе [119].

Доза асциминеба для больных ХМЛ с мутацией *T315I* составляет 200 мг 2 р/сут. Вероятность достижения БМО через 24 мес. терапии составила 49%, а частота сосудистых осложнений – 8% [120]. Эффективность и переносимость асциминеба у больных ХМЛ в России была оценена в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005). В анализ были включены 50 больных ХМЛ с неудачей после двух и более линий терапии ИТК, режим дозирования устанавливался в зависимости от наличия мутации *T315I*. Асциминеб в дозе 400 мг/сут получали 20 пациентов с этой мутацией, в дозе 80 мг/сут – 30 пациентов без нее. Через 12 и 24 мес. выживаемость без прекращения терапии была равна 92 и 70% соответственно. Через 24 мес. выживаемость без прогрессии до ФА/БК составила 96%, а ПЦО/МО2, БМО и ГМО4 на фоне терапии асциминебом были достигнуты у 17 (42%), 14 (30%) и 9 (19%) пациентов соответственно. НЯ любой степени тяжести отмечены у 22 (44%) пациентов, прекративших терапию асциминебом в связи с НЯ не было [121].

В программу MAP в различных странах Европы и Америки были включены свыше 250 пациентов ХМЛ как с мутацией *T315I*, так и без нее, получивших более 2 линий терапии ИТК. Сравнить эффективность терапии в различных исследованиях крайне сложно, поскольку в большинстве работ анализ результатов лечения проводился в общей популяции пациентов вне зависимости от дозы асциминеба и продолжительности лечения. Кроме того, использовались разные методы статистической обработки полученных данных. Во всех исследованиях отмечается низкий уровень НЯ и акцентируется внимание на предпочтительности понатинибом как негативном факторе, снижающем вероятность достижения ПЦО и БМО при лечении асциминебом [122–126].

При выборе ИТК3 в ФА и БК, несомненно, имеет преимущество понатиниб. Информации об эффективности асциминеба в терминальной стадии ХМЛ недостаточно, и он не зарегистрирован для назначения в этой стадии заболевания.

Непрямое сравнение эффективности асциминеба и понатинибом было проведено E. Atallah et al. [127]. Корректировка выборки по основным клинико-гематологическим признакам проводилась на пациентах, участвовавших в исследованиях ASCEMBL (N = 103) и RACE (3 и более линии ИТК, пациенты в ХФ ХМЛ без мутации *T315I*; N = 203). Анализ результатов показал, что лечение асциминебом, по сравнению с понатинибом, приводило к более частому достижению БМО к 6 и 12 мес. терапии, различия были статистически значимыми. Достоверных различий по достижению БМО к 6 мес. между асциминебом и дазатинибом не выявлено. Учитывая ограничения непрямого сравнения на относительно небольших группах пациентов и невозможность скорректировать группы по всем клинико-гематологическим характеристикам, полученные данные нужно рассматривать как предварительные [127].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХМЛ – редкое заболевание. В год заболевает примерно 1 чел. из 100 000 населения. Болеют преимущественно люди среднего возраста, пациенты старше 60 лет составляют около 30%. Еще недавно болезнь была фатальной, но появление ИТК, по сути, трансформировало ее в хроническую патологию, при которой продолжительность жизни большей части пациентов стала сопоставимой с продолжительностью жизни в популяции, а появление каждого нового ИТК уменьшает пул резистентных и не достигших эффекта пациентов. Результаты проведенных исследований и длительное использование ИТК трех поколений не только позволили уточнить группы пациентов, для которых назначение конкретного ИТК является наиболее эффективным и наименее токсичным, но и сделали возможным прекращение приема препаратов у части пациентов при длительном сохранении полученного ГМО.

Эти же наблюдения, увеличение популяции больных ХМЛ и стоимости новых ИТК, делающей лечение пациентов весьма обременительным как для государства, так и для самих пациентов, позволили ряду авторов предложить пересмотреть и уточнить некоторые положения существующих рекомендаций.

Для наиболее рационального использования ИТК в лечении ХМЛ целесообразно пересмотреть цели терапии на различных этапах. При терапии ХМЛ в ХФ иматиниб и ИТК2 продемонстрировали сопоставимые результаты ОВ. В то же время назначение ИТК2 может приводить к достижению более раннего ГМО и, соответственно, к более раннему переводу пациентов в группу РБЛ. Выбор ИТК2 в 1-й линии терапии основан на достижении целей лечения – ОВ, отсутствие прогрессирования, РБЛ, учитывая группу риска, стоимость препарата, профиль токсичности, наличие у пациента сопутствующих заболеваний. Исследования показали, что дозировка ИТК является более гибкой, чем описанная в регистрационных испытаниях, а ее корректировка может быть проведена как в 1-й, так и последующих линиях терапии. Снижение дозы ИТК уменьшает токсичность и может быть проведено на фоне продолжающейся терапии, и лишь после этого целесообразно рассматривать вопрос о смене ИТК. В ряде исследований показано, что у пациентов, не являющихся кандидатами для перехода в группу РБЛ, уровни транскриптов *BCR::ABL1* менее 1% приемлемы и приводят практически к такой же ОВ, как и при более глубоких молекулярных ремиссиях, не требуя изменения ИТК. Для пациентов с резистентностью к ИТК2 или мутацией *T315I* предпочтительнее ИТК3.

В настоящем обзоре мы проанализировали основную информацию, накопленную за два с половиной десятилетия применения ИТК, акцентировали внимание на вопросах, являющихся дискуссионными и, возможно, нуждающихся, по мнению ряда авторов, в пересмотре для более рационального использования препаратов этой группы в реальной практике.



Поступила / Received 10.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2023
Принята в печать / Accepted 15.09.2023

Список литературы / References

1. Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppurative of the blood. *Edinburgh Med Surg J*. 1845;(165):1–11. Available at: <https://archive.org/details/b21470388>.
2. Virchow R. Zur pathologischen Physiologie des Bluts. *Archiv Pathol Anat*. 1847;(1):547–563. <https://doi.org/10.1007/BF02114475>.
3. Minot GR, Buckman TE, Isaacs R. Chronic myelogenous leukemia: age incidence, duration, and benefit derived from irradiation. *JAMA*. 1924;82(19):1489–1494. <https://doi.org/10.1001/jama.1924.02650450001001>.
4. Senn N. The therapeutical value of the Röntgen ray in the treatment of pseudoleukaemia. *New York Med J*. 1903;77:665–668.
5. Shimkin MB, Mettler SR, Bierman HR. Myelocytic leukemia: an analysis of incidence, distribution and fatality, 1910–1948. *Ann Intern Med*. 1951;35(1):194–212. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-35-1-194>.
6. Haddow A, Timmis GM. Myleran in chronic myeloid leukaemia chemical constitution and biological action. *Lancet*. 1953;264(6753):207–208. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(53\)90884-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(53)90884-8).
7. Galton DA, Camb MB. Myleran in chronic myeloid leukaemia results of treatment. *Lancet*. 1953;264(6753):208–213. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(53\)90885-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(53)90885-x).
8. Osgood EE. Treatment of chronic leukemias. *J Nucl Med*. 1964;5(2):139–153. Available at: <https://jnm.snmjournals.org/content/5/2/139>.
9. Haut A, Abbott WS, Wintrobe MM, Cartwright GE. Busulfan in the treatment of chronic myelocytic leukemia. The effect of long term intermittent therapy. *Blood*. 1961;17 (1):1–19. <https://doi.org/10.1182/blood.V17.1.1.1>.
10. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789–799. <https://doi.org/10.1182/blood.V63.4.789.789>.
11. Marin D, Ibrahim AR, Goldman JM. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation. *J Clin Oncol*. 2011;29(29):3944–3945. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.6962>.
12. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(1):48–56. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.261>.
13. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood*. 1993;82(2):398–407. <https://doi.org/10.1182/blood.V82.2.398.398>.
14. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957;147(927):258–267. <https://doi.org/10.1098/rspb.1957.0048>.
15. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Am J Med*. 1996;100(5):555–570. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(96\)00061-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00061-7).
16. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290–293. <https://doi.org/10.1038/243290a0>.
17. Maru Y, Witte ON. The BCR gene encodes a novel serine/threonine kinase activity within a single exon. *Cell*. 1991;67(3):459–468. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90521-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90521-y).
18. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054–1061. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.38>.
19. Melo JV, Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Lett*. 2007;249(2):121–132. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.07.010>.
20. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2006;12(24):7374–7379. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1516>.
21. Roumiantsev S, Shah NP, Gorre ME, Nicoll J, Brasher BB, Sawyers CL, Van Etten RA. Clinical resistance to the kinase inhibitor STI-571 in chronic myeloid leukemia by mutation of Tyr-253 in the Abl kinase domain P-loop. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(16):10700–10705. <https://doi.org/10.1073/pnas.162140299>.
22. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*. 2003;102(1):276–283. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-09-2896>.
23. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009;114(10):2168–2171. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-197186>.
24. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Breeden M, Garcia-Manero G, O'Brien S et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2008;112(1):53–55. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-123950>.
25. Jiang Q, Li Z, Qin Y, Li W, Xu N, Liu B et al. Olverembatinib (HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T315I-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):113. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01334-z>.
26. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, Huang H, McGarry LJ, Lustgarten S et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res*. 2015;39(1):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.10.005>.
27. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917–927. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324>.
28. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S 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):1044–1054. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.5>.
29. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333–2340. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899>.
30. Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, Matloub Y, Sinha R, Cortes JE. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer*. 2010;116(2):377–386. <https://doi.org/10.1002/cncr.24734>.
31. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107–112. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.181>.
32. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J 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):869–874. <https://doi.org/10.1002/ajh.24423>.
33. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorthiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood*. 2009;113(25):6322–6329. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-11-186817>.
34. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer*. 2010;116(16):3852–3861. <https://doi.org/10.1002/cncr.25123>.
35. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol*. 2014;89(7):732–742. <https://doi.org/10.1002/ajh.23728>.
36. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim DW, Schaffhausen P et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1206–1214. <https://doi.org/10.1002/ajh.24536>.
37. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231–237. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162>.
38. Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1300–1310. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1091929>.
39. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128–2137. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921>.
40. Quintás-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(2):261–263. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-180604>.
41. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib,

- and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75–e87. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-294330>.
42. Ursan ID, Jiang R, Pickard EM, Lee TA, Ng D, Pickard AS. Emergence of BCR-ABL kinase domain mutations associated with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of clinical trials of tyrosine kinase inhibitors. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(2):114–122. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.2.114>.
 43. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, Milojkovic D, Reid AG, Bua M et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4806–4813. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.9953>.
 44. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, Martinelli G, Mauro MJ, Müller MC et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T3151 BCR-ABL mutated leukemias. *Blood*. 2011;118(20):5697–5700. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-367326>.
 45. Molica M, Noguera NI, Trawinska MM, Martinelli G, Cerchione C, Abruzzese E. Treatment free remission in chronic myeloid leukemia: Lights and shadows. *Hematol Rep*. 2020;12(Suppl. 1):8950. <https://doi.org/10.4081/hr.2020.8950>.
 46. Mahon FX, Delbrel X, Cony-Makhoul P, Fabères C, Boiron JM, Barthe C et al. Follow-up of complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia after cessation of interferon alfa. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):214–220. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.214>.
 47. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58–60. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-011239>.
 48. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F 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):1029–1035. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70233-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70233-3).
 49. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2914>.
 50. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT 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):515–522. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-483750>.
 51. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17–23. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-694265>.
 52. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A 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):747–757. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30192-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30192-X).
 53. Петрова АН, Челышева ЕЮ, Немченко ИС, Быкова АВ, Гурьянова МА, Кузьмина ЕА и др. Отдаленные результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом в ремиссии без лечения. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(1):21–34. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-21-34>.
 54. Petrova AN, Chelysheva EYu, Nemchenko IS, Bykova AV, Gurianova MA, Kuzmina EA et al. A long-term follow-up of observation in treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2023;68(1):21–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-21-34>.
 55. Lee SE, Choi SY, Song HY, Kim SH, Choi MY, Park JS 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):717–723. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.139899>.
 56. Mori S, Vagge E, le Coutre P, Abruzzese E, Martino B, Pungolino E et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol*. 2015;90(10):910–914. <https://doi.org/10.1002/ajh.24120>.
 57. Breccia M. Imatinib improved the overall survival of chronic myeloid leukemia patients in low- and middle-income countries: A therapeutic goal has been reached. *eClinicalMedicine*. 2020;19:100277. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100277>.
 58. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, Radich JP, Ross DM, Gómez Casares MT et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENEST freedom study. *Leukemia*. 2017;31(7):1525–1531. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.63>.
 59. Shuvaev V 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):461–470. <https://doi.org/10.7326/M17-1094>.
 60. Туркина АГ, Челышева ЕЮ, Шuvaев ВА, Гусарова ГА, Быкова АВ, Шулов ОА и др. Результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):86–96. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891286-96>.
 61. Turkina AG, Chelysheva EYu, Shuvaev VA, Gusearova GA, Bykova AV, Shukhov OA et al. Results of following up patients with chronic myeloid leukemia and a deep molecular response without tyrosine kinase inhibitor therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(12):86–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891286-96>.
 62. Petrova A, Chelysheva E, Shukhov O, Bykova A, Nemchenko I, Gusearova G 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):267–271. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.12.019>.
 63. Туркина АГ, Челышева ЕЮ. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):4–9. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31271>.
 64. Turkina AG, Chelysheva EYu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(7):4–9. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31271>.
 65. Brunner AM, Campigotto F, Sadzadeh H, Drapkin BJ, Chen YB, Neuberger DS, Fathi AT. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2013;119(14):2620–2629. <https://doi.org/10.1002/cncr.28106>.
 66. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851–2857. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.2866>.
 67. Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ 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):2398–2406. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.253>.
 68. Fava C, Rege-Cambrin G, Dogliotti I, Cerrano M, Berchiolla P, Dragani M et al. Observational study of chronic myeloid leukemia Italian patients who discontinued tyrosine kinase inhibitors in clinical practice. *Haematologica*. 2019;104(8):1589–1596. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205054>.
 69. Maas CCHM, van Klaveren D, Ector GICG, Posthuma EFM, Visser O, Westerweel PE et al. The evolution of the loss of life expectancy in patients with chronic myeloid leukaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989–2018. *Br J Haematol*. 2022;196(5):1219–1224. <https://doi.org/10.1111/bjh.17989>.
 70. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):440–453. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2>.
 71. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W, Lauseker M, Baccarani M, Saussele S et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(8):2138–2149. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0931-9>.
 72. Shahrin NH, Wadham C, Branford S. Defining Higher-Risk Chronic Myeloid Leukemia: Risk Scores, Genomic Landscape, and Prognostication. *Curr Hematol Malig Rep*. 2022;17(6):171–180. <https://doi.org/10.1007/s11899-022-00668-2>.
 73. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, Anderson K, Dellasala S, Yilmaz M 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.32504>.
 74. Shukhov O, Vinogradova O, Chelysheva E, Bykova A, Nemchenko I, Lazareva O, Turkina A. PB1970: Long-Term Results of Therapy for Chronic Myeloid Leukemia: A 20-Year Analysis of the GIPAP PROGRAM in Russia. *Hemasphere*. 2023;7(Suppl.):e3705261. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000974696.37052.61>.
 75. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981–1987. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-358135>.
 76. Patel AB, O'Hare T, Deininger MW. Mechanisms of Resistance to ABL Kinase Inhibition in Chronic Myeloid Leukemia and the Development of Next Generation ABL Kinase Inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(4):589–612. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.04.007>.
 77. Hehlmann R, Cortes JE, Zyczynski T, Gambacorti-Passerini C, Goldberg SL, Mauro MJ et al. Tyrosine kinase inhibitor interruptions, discontinuations and switching in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia

- in routine clinical practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol.* 2019;94(1):46–54. <https://doi.org/10.1002/ajh.25306>.
75. Henk HJ, Woloj M, Shapiro M, Whiteley J. Real-world analysis of tyrosine kinase inhibitor treatment patterns among patients with chronic myeloid leukemia in the United States. *Clin Ther.* 2015;37(1):124–133. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.10.019>.
76. Copland M. Is There a Role for Dose Modification of TKI Therapy in CML? *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(4):337–345. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00524-w>.
77. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood.* 2021;138(21):2042–2050. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012082>.
78. Chan O, Talati C, Isenalmum L, Shams S, Nodzon L, Fradley M et al. Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2020;4(3):530–538. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000268>.
79. Jabbour EJ, Deininger MW, Abruzzese E, Apperley JF, Cortes JE, Chuah C et al. Dose Modification Dynamics of Ponatinib in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) from the PACE and Optic Trials. *Blood.* 2021;138(Suppl. 1):2550. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146175>.
80. Pasvolosky O, Leader A, Iakobishvili Z, Wasserstrum Y, Kornowski R, Raanani P. Tyrosine kinase inhibitor associated vascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *Cardiooncology.* 2015;1(1):5. <https://doi.org/10.1186/s40959-015-0008-5>.
81. Cortes J. How to manage CML patients with comorbidities. *Blood.* 2020;136(22):2507–2512. <https://doi.org/10.1182/blood.2020069111>.
82. Chen Y, Liu Z, Zou J, Wang D, He W, Meng L et al. Low-dose tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia: a retrospective study in China. *Haematologica.* 2022;107(8):1966–1970. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280637>.
83. Claudiani S, Apperley JF, Szydlo R, Khan A, Nesr G, Hayden C et al. TKI dose reduction can effectively maintain major molecular remission in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2021;193(2):346–355. <https://doi.org/10.1111/bjh.17286>.
84. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, Rothwell K, Pocock C 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. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30094-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30094-8).
85. Fraisse J, Dinart D, Tosi D, Bellera C, Mollevi C. Optimal biological dose: a systematic review in cancer phase I clinical trials. *BMC Cancer.* 2021;21(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07782-z>.
86. Saglio G, Fava C, Gale RP. Precision tyrosine kinase inhibitor dosing in chronic myeloid leukemia? *Haematologica.* 2019;104(5):862–864. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.214445>.
87. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Breccia M. Dose Optimization of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A New Therapeutic Challenge. *J Clin Med.* 2021;10(3):515. <https://doi.org/10.3390/jcm10030515>.
88. Kantarjian HM, Jabbour E, Deininger M, Abruzzese E, Apperley J, Cortes J et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2022;97(11):1419–1426. <https://doi.org/10.1002/ajh.26686>.
89. Jabbour E, Sasaki K, Haddad FG, Issa GC, Skinner J, Dellasala S et al. Low-dose dasatinib 50 mg/day versus standard-dose dasatinib 100 mg/day as frontline therapy in chronic myeloid leukemia in chronic phase: A propensity score analysis. *Am J Hematol.* 2022;97(11):1413–1418. <https://doi.org/10.1002/ajh.26689>.
90. Kota V, Brümmerdorff TH, Gambacorti-Passerini C, Lipton JH, Kim DW, An F et al. Efficacy and safety following bosutinib dose reduction in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Leuk Res.* 2021;111:106690. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106690>.
91. Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, Deininger MW, Kota VK, Rousselot P, Gambacorti-Passerini C. Management of adverse events associated with bosutinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: expert panel review. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):143. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0685-2>.
92. Rea D, Cayuela JM, 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(Suppl. 1):318. <https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl.1.318.318>.
93. Stagno F, Abruzzese E, Iurlo A, Pane F, Attolico I, Sportoletti P et al. Treatment-Free Remission Outcome in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Following One Year of Nilotinib De-Escalation: 96-Week Update of Dante Study. *Blood.* 2022;140(Suppl. 1):9614–9616. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157700>.
94. Шухов ОА, Гурьянова МА, Чельшева ЕЮ, Быкова АВ, Петрова АН, Немченко ИС и др. Оценка стабильности молекулярного ответа у больных хроническим миелоидным лейкозом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ второго поколения. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(1):111–112. Режим доступа: <https://www.htjournal.ru/jour/article/view/195/163>.
95. Shukhov OA, Guryanova MA, Chelysheva EYu, Bykova AV, Petrova AN, Nemchenko IS et al. Assessment of the stability of the molecular response in patients with chronic myeloid leukemia on reduced doses of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Gematologiya i Transfuziologiya.* 2020;65(1):111–112. (In Russ.) Available at: <https://www.htjournal.ru/jour/article/view/195/163>.
96. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(10):1385–1415. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0047>.
97. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):232–238. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6565>.
98. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood.* 2014;123(9):1353–1360. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-510396>.
99. Nazha A, Kantarjian H, Jain P, Romo C, Jabbour E, Quintas-Cardama A et al. Assessment at 6 months may be warranted for patients with chronic myeloid leukemia with no major cytogenetic response at 3 months. *Haematologica.* 2013;98(11):1686–1688. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.090282>.
100. Shanmuganathan N, Hughes TP. Molecular monitoring in CML: how deep? How often? How should it influence therapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;1(1):168–176. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.168>.
101. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Shan J, Giles FJ, Rios MB et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer.* 2003;97(4):1033–1041. <https://doi.org/10.1002/cncr.11223>.
102. Shaya J, Pettit K, Kandarpa M, Bixby D, Mercer J, Talpaz M. Late Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Initially Refractory to Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22(1):17–23. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.07.001>.
103. Bidikian A, Jabbour E, Issa GC, Short NJ, Sasaki K, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia without major molecular response after 2 years of treatment with tyrosine kinase inhibitor. *Am J Hematol.* 2023;98(4):639–644. <https://doi.org/10.1002/ajh.26836>.
104. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J, Apperley J. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia.* 2020;34(6):1495–1502. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0842-9>.
105. Senapati J, Sasaki K, Issa GC, Lipton JH, Radich JP, Jabbour E, Kantarjian HM. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):58. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00823-9>.
106. Craddock CF. We do still transplant CML, don't we? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;1(1):177–184. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.177>.
107. Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L, Koster L, Apperley J, Byrne J et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working party of the EBMT. *Am J Hematol.* 2023;98(1):112–121. <https://doi.org/10.1002/ajh.26764>.
108. Radich J. Allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia: I'm not dead yet! *Am J Hematol.* 2023;98(1):4–5. <https://doi.org/10.1002/ajh.26790>.
109. Kantarjian HM, O'Brien SM, Keating M, Beran M, Estey E, Giral S et al. Results of decitabine therapy in the accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia.* 1997;11(10):1617–1620. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2400796>.
110. Cortes JE, Kantarjian HM, Rea D, Wetzler M, Lipton JH, Akard L et al. Final analysis of the efficacy and safety of omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic- or accelerated-phase chronic myeloid leukemia: Results with 24 months of follow-up. *Cancer.* 2015;121(10):1637–1644. <https://doi.org/10.1002/cncr.29240>.
111. Zhou T, Parillon L, Li F, Wang Y, Keats J, Lamore S et al. Crystal structure of the T315I mutant of Abl kinase. *Chem Biol Drug Des.* 2007;70(3):171–181. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2007.00556.x>.
112. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potent-

- ly inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401–412. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.028>.
113. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783–1796. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306494>.
 114. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393–404. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086>.
 115. Breccia M, Olimpieri PP, Celant S, Olimpieri O, Pane F, Iurlo A et al. Management of chronic myeloid leukaemia patients treated with ponatinib in a real-life setting: A retrospective analysis from the monitoring registries of the Italian Medicines Agency (AIFA). *Br J Haematol*. 2022;198(6):965–973. <https://doi.org/10.1111/bjh.18359>.
 116. Jabbour EJ, Sasaki K, Haddad FG, Issa GC, Garcia-Manero G, Kadia TM et al. The outcomes of patients with chronic myeloid leukemia treated with third-line BCR::ABL1 tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2023;98(4):658–665. <https://doi.org/10.1002/ajh.26852>.
 117. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031–2041. <https://doi.org/10.1182/blood.202009984>.
 118. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, Cortes JE, Hughes TP et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia*. 2023;37(3):617–626. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01829-9>.
 119. Mauro MJ, Hughes TP, Kim DW, Réa D, Cortes JE, Hochhaus A et al. Asciminib monotherapy in patients with CML-CP without BCR::ABL1 T315I mutations treated with at least two prior TKIs: 4-year phase 1 safety and efficacy results. *Leukemia*. 2023;37(5):1048–1059. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01860-w>.
 120. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Réa D, DeAngelo DJ et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315–2326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902328>.
 121. Туркина АГ, Кузьмина ЕА, Ломаиа ЕГ, Морозова ЕВ, Чельшева ЕЮ, Шухов ОА и др. Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России. *Клиническая онкогематология*. 2023;16(1):54–68. Режим доступа: <https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2022/12/6.pdf>.
 122. Chee LCY, Lee N, Grigg A, Chen M, Schwarzer A, Szer J et al. Clinical Outcomes of Chronic Myeloid Leukaemia (CML) Patients on Asciminib through the Managed Access Program (MAP) in Australia. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):6800–6802. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-163221>.
 123. Khadadah F, Xenocostas A, Busque L, Jamani K, Cerquozzi S, Kuruvilla P et al. A Real-World Canadian Experience of Asciminib Use in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Failed Multiple Lines of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. *Blood*. 2021;138(Suppl. 1):3610. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-149588>.
 124. Breccia M, Russo RAV, Martino B, Abruzzese E, Annunziata M, Binotto G et al. P712: Asciminib Italian managed access program: efficacy profile in heavily pre-treated cml patients. *HemaSphere*. 2022;6(6):607–608. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000845732.28959.a9>.
 125. Luna A, Pérez-Lamas L, Boque C, Giraldo P, Xicoy B, Ruiz Nuño C et al. Real-life analysis on safety and efficacy of asciminib for ponatinib pre-treated patients with chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2022;101(10):2263–2270. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04932-6>.
 126. Innes AJ, Hayden C, Orovboni V, Rees D, Claudiani S, Fernando F et al. Real-World Experience of Asciminib: Factors Associated with Response. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):6796–6797. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-165501>.
 127. Atallah E, Mauro MJ, Hochhaus A, Boquimpani C, Minami Y, Maheshwari VK et al. Matching-adjusted indirect comparison of asciminib versus other treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(9):6247–6262. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04562-5>.

Информация об авторах:

Цыба Николай Николаевич, д.м.н., аналитик 1-й категории отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4; tsyba2007@ya.ru

Туркина Анна Григорьевна, д.м.н., профессор, заведующий научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4; turkianna@yandex.ru

Information about the authors:

Nikolay N. Tsyba, Dr. Sci. (Med.), 1st Category Analyst, Department of Diagnostics and Treatment of Hematological Diseases, National Research Center for Hematology; 4, Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia; tsyba2007@ya.ru

Anna G. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Advisory Department of Chemotherapy for Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology; 4, Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia; turkianna@yandex.ru