

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

Материалы 59-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2017 г., Атланта)

Е.Ю. Чельшева

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

Получено: 28 января 2018 г.

Принято в печать: 15 марта 2018 г.

Для переписки: Екатерина Юрьевна Чельшева, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: denve@bk.ru

Для цитирования: Чельшева Е.Ю. Материалы 59-го конгресса Американского гематологического общества (декабрь 2017 г., Атланта). Клиническая онкогематология. 2018;11(2):198–207.

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

Materials of the 59th Congress of American Society of Hematology (December, 2017; Atlanta)

EYu Chelysheva

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

Received: January 28, 2018

Accepted: March 15, 2018

For correspondence: Ekaterina Yur'evna Chelysheva, MD, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 115478; e-mail: denve@bk.ru

For citation: Chelysheva EYu. Materials of the 59th Congress of American Society of Hematology (December, 2017; Atlanta). Clinical oncohematology. 2018;11(2):198–207.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

На 59-м международном конгрессе Американского гематологического общества (ASH), который проходил 9–12 декабря 2017 г. в г. Атланте (США), было зарегистрировано 25 000 участников. Теме хронического миелолейкоза (ХМЛ) было посвящено 21 устный и 83 постерных доклада. Основным лейтмотивом, объединяющим все эти сообщения, могли бы стать слова главы европейской организации European Leukemia Net профессора R. Nehlmann: «Хронический миелолейкоз продолжает оставаться крайне интересным заболеванием». Большинству из ключевых проблем, которые освещались на научных и образовательных сессиях, посвящен данный обзор.

Первые результаты применения нового ИТК PF-114

Ряд препаратов — ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) для терапии ХМЛ впервые дополнен российскими разработками. На ASH-2017 были представлены первые результаты исследования I фазы препарата PF-114, которое проходит в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург) [Turkina A, et al. Abstract 895]. Препарат, являющийся близким структурным аналогом понатиниба, позиционируется как ИТК 3-го

поколения с доказанной на основании доклинических исследований активностью по отношению к панрезистентной мутации *BCR-ABL* T315I, но с более узким по сравнению с понатинибом спектром внецелевых («офф-таргетных») мишеней воздействия. Дизайн клинического исследования представляет собой классическую схему «3+3», в которой предусмотрен набор пациентов с увеличением дозы препарата до максимально переносимой и с оценкой дозолимитирующей токсичности, возникшей во время первого 28-дневного курса терапии. На момент выполнения анализа в исследование включено 24 пациента, соотношение мужчин/женщин 9:15, медиана возраста 50 лет (диапазон 40–58 лет). Основными критериями включения в исследование были неэффективность или непереносимость как минимум одного ИТК 2-го поколения (ИТК2) или наличие мутации *BCR-ABL* T315I вне зависимости от проводимой терапии. У 21 пациента на момент включения в исследование была хроническая фаза (ХФ) ХМЛ, у 2 — фаза акселерации (ФА), у 1 — бластный криз (БК). Три линии и более терапии ИТК до включения в исследование получало 13 (54 %) пациентов, 2 линии — 6 (25 %), 1 линию — 5 (21 %). Медиана времени после установления диагноза составила 11,4 года (диапазон 7–15,2 года). У 11 (46 %) из 24 пациентов была мутация *BCR-ABL* T315I. У 21 (87,5 %) больного не было большого цитогенетического ответа (БЦО) перед включением в исследование,

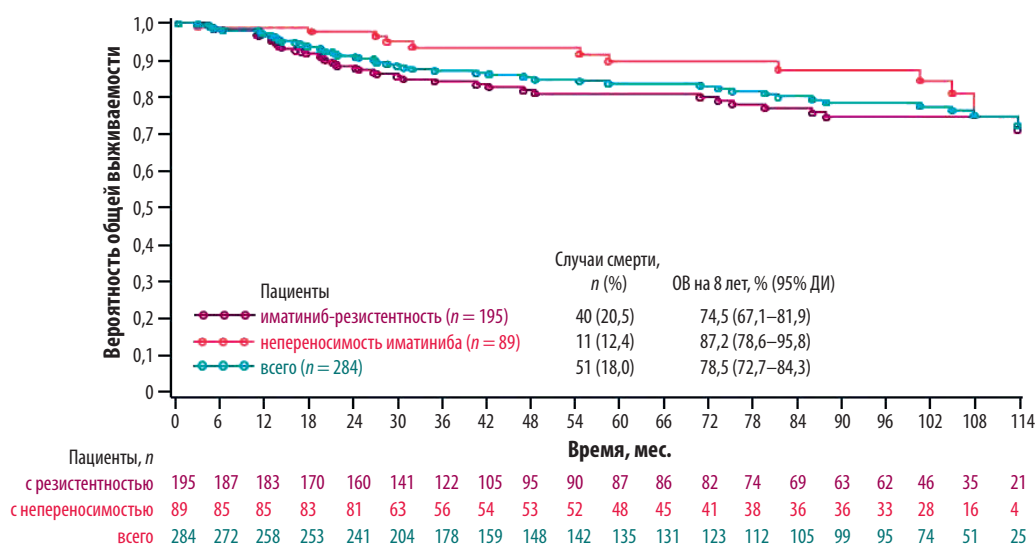


Рис. 1. Общая выживаемость при 8-летней терапии бозутинибом у больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе (n = 284) [Brummendorf TH, et al. Abstract 900]

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 1. Overall survival of patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (n = 284) receiving bosutinib therapy for 8 years [Brummendorf TH, et al. Abstract 900]

95% ДИ — 95% confidence interval; ОВ — overall survival.

у 14 (58,3 %) больных не было полного гематологического ответа (ПГО).

На момент анализа завершен набор пациентов в когорты с дозами 50, 100, 200, 400 и 500 мг, продолжен набор в когорту с дозой 600 мг. Дозолимитирующая кожная токсичность в когорте с дозой 400 мг отмечена у 1 пациента, максимально переносимая доза не достигнута. По результатам фармакокинетического исследования подтвержден однократный режим дозирования препарата. Установлено, что при всех дозах достигается ингибирующая концентрация препарата для BCR-ABL. Начиная с дозы 100 мг и более достигается ингибирующая концентрация для мутантных форм T315I. Из гематологических нежелательных явлений (НЯ) отмечены нейтропения I-II и III степени у 4 (16,6 %) и 1 (4,2 %) больного соответственно, тромбоцитопения I и III степени — у 2 (8,4 %) и 2 (8,4 %) соответственно, анемия I степени — у 1 (4,2 %) пациента. Лабораторных НЯ III-IV степени не наблюдалось; НЯ I степени отмечены в виде повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), липопротеидов низкой плотности, снижения уровня липопротеидов высокой плотности, повышения уровня холестерина — по 1 случаю; гипофосфатемия II степени и гиперхолестеринемия II степени — по 1 случаю. Несмотря на то что 13 (54 %) из 24 пациентов составили группу высокого риска по SCORE (сердечно-сосудистые события, 10-летний риск смерти), при проведении терапии исследуемым препаратом ухудшения функции сердечно-сосудистой системы не выявлено. Согласно предварительным данным, отмечалась эффективность препарата PF-114 по достижению ПГО: в ХФ ХМЛ он получен у 4 из 11 пациентов без ПГО на момент включения, из них у 2 из 5 пациентов с мутацией T315I. Кроме того, ПГО достигнут у 1 из 2 пациентов в ФА и у 1 — с БК ХМЛ и мутацией T315I. БЦО получен у 4 из 10 больных с ХФ

ХМЛ, у 4 из 5 — с мутацией T315I. Планируется продолжение I-II фазы исследования.

Терапия бозутинибом в первой и второй линиях

Были представлены результаты 8-летнего наблюдения по применению ИТК2 бозутиниба у больных с ХФ ХМЛ после неудачи терапии иматинибом [Brummendorf TH, et al. Abstract 900]. В международное многоцентровое исследование I-II фазы включено 284 пациента (195 — с резистентностью к иматинибу, 89 — с его непереносимостью). В расширенное исследование вошло 103 пациента.

Медиана длительности терапии бозутинибом составила 25,6 мес. (диапазон 0,2–133,1 мес.). Бозутиниб применяли в дозе 500 мг/сут. Доза повышена до 600 мг у 34 (17,4 %) больных. У 137 (48,2 %) пациентов доза бозутиниба снижена до 400 мг. К 8 годам наблюдения 210 (73,9 %) больных завершили участие в исследовании. Наиболее частыми причинами прекращения участия в исследовании были НЯ (24,3 %), прогрессирование заболевания (18,7 %), неудовлетворительный ответ на терапию (8,1 %), желание пациента (8,8 %).

Вероятность общей выживаемости к 8 годам терапии бозутинибом во второй линии составила 74,5 % во всей группе, 87,2 и 78,5 % — в группах пациентов с непереносимостью иматиниба и с резистентностью к нему соответственно (рис. 1).

Кумулятивная частота прогрессирования ХМЛ или летальных исходов составила 23,6 % во всей группе, 29,2 и 11,5 % — в группах пациентов с непереносимостью иматиниба и с резистентностью к нему соответственно. БЦО получен у 60,3 % больных, полный цитогенетический ответ (ПЦО) — у 49,6 %. Вероятность сохранения БЦО и ПЦО на 8 лет наблюдения составила 64,5 и 60,8 % соответственно. НЯ на длительных сроках терапии бозутинибом (> 5 лет) отмечались редко. Из

негематологических НЯ выявлено суммарно 12 случаев плеврального выпота на 5–8-м году наблюдения, диарея была у 1 пациента на 7-м году наблюдения. Из НЯ, которые привели к завершению терапии на 5–8-м году, отмечались плевральный выпот у 2 пациентов, по 1 случаю тромбоцитопении, сыпи, пневмонии. У 1 больной терапия бозутинибом была прекращена в связи с беременностью. Сердечно-сосудистые НЯ любой степени отмечались у 40 (14,1 %) пациентов, III–IV степени — у 19 (6,7 %); гипертензия любой степени — у 29 (10,2 %), III–IV степени — у 10 (3,5 %); сосудистые события любой степени (включая цереброваскулярные, кардиоваскулярные, связанные с периферическими сосудами) наблюдались у 27 (9,5 %) пациентов, III–IV степени — у 16 (5,6 %). Таким образом, результаты 8-летнего наблюдения у пациентов с ХФ ХМЛ, получавших бозутиниб во второй линии, были сходными с данными 5-летнего наблюдения. Новых случаев трансформации в ФА и БК после 5 лет наблюдения не отмечено. Потеря достигнутого ответа наблюдалась редко. Токсические проявления терапии бозутинибом были контролируемыми, увеличения частоты развития НЯ на поздних сроках наблюдения не отмечено.

В многоцентровом исследовании III фазы BFORE оценивались результаты применения бозутиниба в первой линии терапии при сроке наблюдения 18 мес. и более [Gambacorti-Passerini C, et al. Abstract 896]. Проводилась рандомизация пациентов с ХФ ХМЛ: бозутиниб в дозе 400 мг ($n = 268$) vs иматиниб в дозе 400 мг ($n = 268$) со стратификацией по группам риска Sokal. Доля пациентов с низким, промежуточным и высоким риском по Sokal составила 38, 41 и 21 % в группе бозутиниба и 39, 39 и 21 % в группе иматиниба соответственно. По результатам оценки mITT-популяции пациентов (из которой исключены больные без Ph+, с неизвестным статусом по Ph-хромосоме или типу BCR-ABL транскрипта), общая выживаемость на 18 мес. составила 99,6 и 96,6 % в группах бозутиниба и иматиниба соответственно. Трансформация в ФА или БК отмечена у 6 (2,4 %) и 7 (2,9 %) пациентов в группах бозутиниба и иматиниба соответственно. У 6 из этих пациентов (по 3 в каждой группе) ФА констатирована только на основании повышения уровня базофилов. При продолжении терапии у 4 из 6 больных получен большой молекулярный ответ (БМО), у 1 — ПЦО. Терапия в связи с ее неудачей или субоптимальным ответом прекращена у 11 (4,1 %) и 35 (13,2 %) больных в группах бозутиниба и иматиниба соответственно. Дозы повышены у 20 % больных, получавших бозутиниб, и у 31 % — иматиниб. В группе бозутиниба было 2 летальных исхода, в группе иматиниба — 9.

Доля пациентов с ранним молекулярным ответом, под которым подразумевали снижение уровня BCR-ABL < 10 % к 3 мес. терапии, была статистически значимо выше при применении бозутиниба по сравнению с иматинибом — 75,2 vs 57,3 % соответственно. Достижение ПЦО, БМО, МО4 и МО4.5 на 12 мес. наблюдения было статистически значимо выше при использовании бозутиниба. На 18 мес. наблюдения статистически значимых различий по достижению глубокого МО (МО4 и МО4.5) в группах бозутиниба и иматиниба не отмечено (табл. 1).

Таблица 1. Данные по эффективности терапии у больных хроническим миелолейкозом в исследовании BFORE на 12 и 18 мес. [Gambacorti-Passerini C, et al. Abstract 896]

Показатель	Бозутиниб	Иматиниб	<i>p</i>
ПЦО на 12 мес., %	77,2	66,4	0,0075
БМО на 12 мес. (ITT), %	46,6	36,2	0,0126
БМО на 18 мес. (ITT), %	56,7	46,6	0,0198
МО4 на 12 мес., %	20,7	12,0	0,0104
МО4 на 18 мес., %	24,4	18,3	0,1050
МО4.5 на 12 мес., %	8,1	3,3	0,0238
МО4.5 на 18 мес., %	11,4	7,1	0,1075

Из НЯ \geq III степени наиболее частыми в группе бозутиниба по сравнению с иматинибом были диарея (8,2 vs 0,8 %), повышение АЛТ (20,9 vs 1,5 %) и АСТ (10,1 vs 1,9 %). Кардиоваскулярные, цереброваскулярные и связанные с периферическими сосудами НЯ были редкими в обеих группах: 3,4, 1,9 и 0,4 % при терапии бозутинибом vs 0, 1,1 и 0,8 % в группе иматиниба; НЯ \geq III степени — 1,5, 0 и 0,4 % vs 0, 0 и 0,4 % соответственно. Терапия в связи с НЯ прекращена у 15,3 и 9,4 % пациентов в группах бозутиниба и иматиниба соответственно. Результаты исследования подтверждают, что бозутиниб может быть терапевтической опцией при ХФ ХМЛ в первой линии.

Результаты применения нилотиниба в сочетании с α -интерфероном

Представлены промежуточные результаты исследования PETALs [Nicolini FE, et al. Abstract 899]. Пациенты с впервые выявленным ХФ ХМЛ ($n = 201$) были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы. Группа А ($n = 100$) получала монотерапию нилотинибом в дозе 600 мг (300 мг 2 раза в сутки). В группе В ($n = 101$) проводилась терапия нилотинибом 600 мг/сут в сочетании с пегилированным интерфероном- α 2а (ПЭГ-ИФН). Схема терапии в группе В была следующей: в первые 30 дней применяли только ПЭГ-ИФН (\pm гидроксимочевина) в дозе 30 мкг в неделю, следующие 2 нед. — ПЭГ-ИФН в дозе 30 мкг в неделю + нилотиниб 600 мг/сут. После указанного периода дозу ПЭГ-ИФН увеличивали до 45 мкг в неделю, дозу нилотиниба не изменяли. Планировалось проводить комбинированную терапию в указанном режиме в течение 2 лет. После завершения этого периода предполагалось продолжать только прием нилотиниба 600 мг/сут. Основным оцениваемым показателем была кумулятивная частота глубокого МО, под которым подразумевали МО4.5 и выше к 12 мес. терапии. Пациенты старше 65 лет, а также с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, тяжелыми проявлениями сахарного диабета, выраженной гиперхолестеринемией в исследование не включались в связи с риском развития сердечно-сосудистых НЯ при применении нилотиниба.

Медиана срока наблюдения составила 25 мес. (диапазон 13,4–39 мес.). На рис. 2 представлена частота ответа на терапию в группах А и В. К 12 мес. исследования частота БМО в группах А и В составила соответственно 69,9 vs 72,4 % ($p = 0,079$), МО4 — 34,65 vs

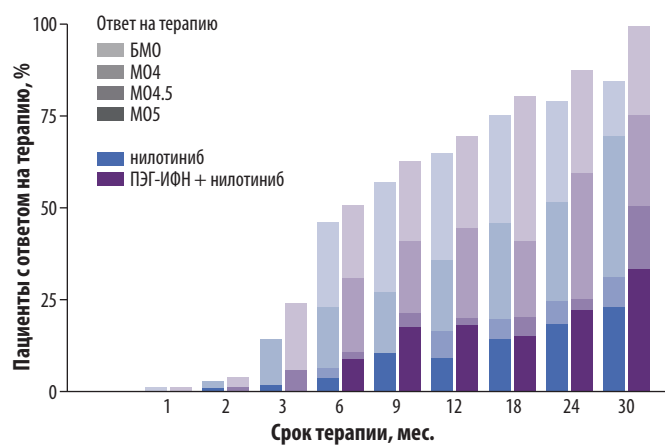


Рис. 2. Молекулярный ответ у больных хроническим миелолейкозом в исследовании PETALS ($n = 201$) [Nicolini FE, et al. Abstract 899]

БМО — большой молекулярный ответ; ПЭГ-ИФН — пегилированный интерферон.

Fig. 2. Molecular response in patients with chronic myeloid leukemia in PETALS study ($n = 201$) [Nicolini FE, et al. Abstract 899]

БМО — major molecular response; ПЭГ-ИФН — pegylated interferon.

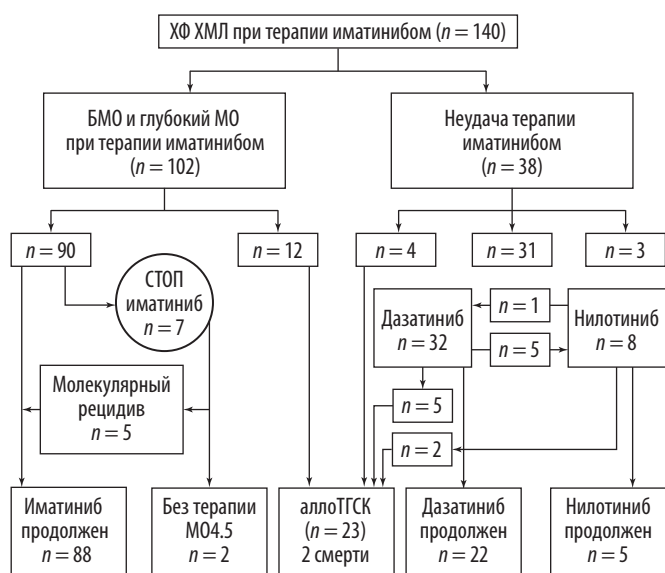


Рис. 3. Лечебные подходы у детей с хронической фазой хронического миелолейкоза ($n = 140$) [Suttorp M, et al. Abstract 898]

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; БМО — большой молекулярный ответ; МО — молекулярный ответ; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ХФ — хроническая фаза.

Fig. 3. Therapy approaches for children with chronic-phase chronic myeloid leukemia ($n = 140$) [Suttorp M, et al. Abstract 898]

аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; БМО — major molecular response; МО — molecular response; ХМЛ — chronic myeloid leukemia; ХФ — chronic phase.

47,9 % ($p = 0,094$), М04.5 — 17,9 vs 24,11 % ($p = 0,272$), М05 — 12,1 vs 22,31 % ($p = 0,075$).

В группе А из исследования было досрочно исключено 15 пациентов: в связи с токсичностью терапии и развитием НЯ ($n = 5$), неудачей терапии ($n = 8$), по причине развития других злокачественных новообразований ($n = 2$). Из группы В было исключено 12 пациентов: 6 — из-за токсичности терапии, 6 — в связи

с неудачей терапии. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного летального исхода. Примечательно, что в группе А было выявлено 5 случаев мутаций (Y253H — у 3 больных, E225K — у 1, F317L — у 1) по сравнению с единственным наблюдением с мутацией T315I в группе В.

В группе В к 3 мес. лечения медиана дозы ПЭГ-ИФН составила 45 мкг в неделю (диапазон 0–45 мкг), к 6 мес. — 37,5 мкг в неделю (диапазон 0–45 мкг), в течение 9–12 мес. — 30 мкг в неделю (диапазон 0–45 мкг). Медиана получаемой дозы нилотиниба была 600 мг ежедневно во 2, 3, 6, 9 и 12-й месяцы исследования, что соответствовало запланированному значению для обеих групп.

Значимого увеличения НЯ при комбинированной с ПЭГ-ИФН терапии отмечено не было. Частота развития гематологической токсичности IV степени в целом составляла 15 % (при отсутствии анемий), тромбоцитопении — 1 и 4 % в группах А и В соответственно, нейтропении — 3 и 4 % соответственно. Частота нарушений со стороны сосудов была 2 % в группе А (1 — тромбоэмболия, 1 — транзиторная ишемическая атака) и 1 % в группе В (окклюзионное заболевание периферических артерий). Из других НЯ можно отметить, что частота повышения уровня липазы составляла 10 % в группе А и 3 % в группе В, развития холестатических заболеваний — 2 и 1 % в группах А и В соответственно, а повышения уровня аминотрансфераз — 1 % в каждой группе. У 2 % больных в группе В и 1 % — в группе А зарегистрирована депрессия.

Таким образом, комбинированная с ПЭГ-ИФН терапия ИТК может быть одной из опций лечения для больных ХМЛ. После достижения 2 лет стабильного М04.5 планируется перевод пациентов в исследовании PETALS в фазу наблюдения без терапии и оценка вероятности сохранения ремиссии без лечения.

Результаты терапии ИТК у детей с ХМЛ

В многоцентровом проспективном исследовании CML-PAED-I [Suttorp M, et al. Abstract 898] оценивалась эффективность и переносимость ИТК при ХМЛ у детей. В исследование включено 156 больных в возрасте 1,3–18 лет (медиана 12 лет) с ХМЛ: 146 — с ХФ, 3 — с ФА, 7 — с БК получали иматиниб в первой линии в дозах 300, 400 и 500 мг/м² соответственно. Бессобытийная выживаемость к 18 мес. у пациентов с ХФ ХМЛ при медиане наблюдения 25 мес. (диапазон 0,1–120 мес.) составила 97 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 94,2–99,9 %). Эффективность терапии оценивали по критериям ELN-2006, в соответствии с которыми ПГО к 3 мес., ПЦО к 12 мес. и БМО к 18 мес. были получены у 98, 63 и 59 % пациентов соответственно. К 36 мес. терапии иматинибом или ИТК2 (в случае перевода на эти препараты) у 74 % больных достигнут БМО. Данные по смене терапии у детей с ХФ ХМЛ ($n = 140$) представлены на рис. 3. К настоящему времени ИТК2 не зарегистрированы к применению в детском возрасте при ХМЛ. Перевод на ИТК2 выполнялся в основном в рамках клинических исследований. Из ИТК2 у 32 пациентов применяли дазатиниб, у 8 — нилотиниб. У 7 пациентов с глубоким длительным МО на фоне терапии иматинибом было продолжено наблюдение без лечения. У 5 из

7 больных прием иматиниба возобновлен в связи с молекулярным рецидивом, у 2 — сохранялся глубокий МО и наблюдение без терапии было продолжено.

У 66 % пациентов детского возраста отмечались НЯ. Из гематологических НЯ наиболее часто наблюдалась анемия любой степени ($n = 98$; 66 %), НЯ III–IV степени — нейтропения ($n = 22$; 15 %). Из негематологических НЯ, как правило, отмечались желудочно-кишечные осложнения I–II степени ($n = 57$; 38 %) и мышечно-скелетная боль III–IV степени ($n = 53$; 36 %). У 27 (18 %) больных были перерывы в терапии в связи с НЯ, у 9 детей терапия прекращена в связи с НЯ (нейтропения — 4, мышечные судороги — 3, кожные проявления — 1, осложнения со стороны печени — 1). У 38 (27 %) детей констатирована неудача терапии иматинибом: отсутствие эффекта ($n = 27$) или непереносимость ($n = 9$). У 28 (19 %) больных была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). В когорте пациентов с аллоТГСК в связи с рецидивом заболевания или осложнениями терапии умерло 2 из 23 пациентов с ХФ ХМЛ и 2 из 4 — с БК ХМЛ. В целом подтверждена высокая эффективность терапии ИТК в большой когорте больных ХМЛ, у которых диагноз установлен в детском возрасте. НЯ терапии были контролируемы и в значительной степени представлены гематологическими осложнениями. Учитывая высокие показатели выживаемости у детей, отдаленные результаты терапии и ее переносимость в этой когорте целесообразно оценить в последующих исследованиях совместно с гематологами, которые наблюдают уже взрослых больных ХМЛ.

Значение дополнительных хромосомных аберраций при ХМЛ

Лечение больных с БК ХМЛ остается сложной задачей даже в эру ИТК. Эффективность применения последних при БК ограничена. Крайне важно выявление пациентов с высоким риском прогрессирования. Дополнительные хромосомные аберрации (ДХА) в Ph-позитивных клетках при ХМЛ встречаются редко, но служат явным маркером геномной нестабильности. Прогноз заболевания при появлении ДХА может существенно измениться. Значение отдельных ДХА в клетках Ph+ для развития БК проанализировано в докладе Z. Gong и соавт. [Gong Z, et al. Abstract 247].

В исследование включена большая когорта больных ХМЛ ($n = 2326$), которые получали терапию ИТК хотя бы однократно. Медиана возраста на момент диагноза составила 49 лет (диапазон 18–88 лет). У 570 пациентов выявлены ДХА: у 333 (58,4 %) — отдельные единичные ДХА, у 237 (41,5 %) — множественные ДХА. Наиболее частыми ДХА были +8, +Ph, реаранжировка 3q26.2, i(17q) и -7/7q-, которые выявлялись с частотой 13,5, 12,6, 7,5, 6,6 и 3,9 % соответственно. У 18 из 237 пациентов с комплексными ДХА определялась реаранжировка 3q26.2, у 19 — -7/7q-, у 30 — i(17q). У 7 пациентов было 2 или более из указанных ДХА в сочетании, у 2 — 3 и более ДХА в разных сочетаниях. Комплексные ДХА определялись как «комплексные ДХА высокого риска», комплексные ДХА без указанных выше 3 хромосомных аномалий — как «другие комплексные ДХА».

Отмечено, что у пациентов с 3q26.2, -7/7q-, i(17q) и комплексными ДХА высокого риска трансформация ХМЛ в БК развивалась значительно быстрее с медианой срока от выявления этих ДХА до развития БК 2,8, 0, 32,6 и 0 мес. соответственно по сравнению с медианой развития БК 19,2 мес. у пациентов с другими комплексными ДХА. Медиана не была достигнута у пациентов с +8, +Ph или другими отдельными ДХА.

В соответствии с частотой и сроком развития БК было выделено четыре группы пациентов:

- 1) группа высокого риска развития БК, в которую вошли пациенты с изолированными ДХА 3q26.2, -7/7q-, i(17q) и комплексными аномалиями высокого риска;
- 2) группа промежуточного риска-2 — пациенты с другими комплексными ДХА;
- 3) группа промежуточного риска-1 — пациенты с +8, +Ph или отдельными ДХА;
- 4) группа стандартного риска — пациенты без ДХА.

Вероятность и срок развития БК от времени установления диагноза и обнаружения ДХА значимо различались в зависимости от принадлежности пациента к той или иной группе риска (рис. 4) и коррелировали с общей выживаемостью. Таким образом, анализ значения разных ДХА помог выявить группу пациентов с высоким риском трансформации в БК, требующих альтернативных подходов к терапии, включая аллоТГСК.

Роль выявления мутаций *BCR-ABL* «низкого уровня»

По результатам проведенных ранее исследований подтверждено преимущество секвенирования нового поколения (NGS) у больных ХМЛ для выявления мутаций *BCR-ABL* «низкого уровня» по сравнению со стандартным секвенированием по Сэнгеру, при котором чувствительность метода составляет около 15 %. В работе S. Soverini и соавт. [Soverini S, et al. Abstract 248] исследуется частота выявления мутаций киназного домена гена *BCR-ABL* методом NGS в большой проспективной когорте пациентов с ХМЛ ($n = 211$) при неудаче терапии ИТК и при ответе на терапию ИТК, классифицируемому как «предупреждение». Образцы крови были одновременно проанализированы стандартным методом секвенирования по Сэнгеру. По результатам исследования установлено, что доля пациентов с любыми мутациями *BCR-ABL* в категории «неудача» или «предупреждение» составила 20 ($n = 42$) и 45 % ($n = 90$) для стандартного метода и NGS соответственно. Мутации «низкого уровня» были выявлены методом NGS у 52 больных, у которых результат анализа по методу Сэнгера был отрицательным. Кроме того, у 24 пациентов в дополнение к мутациям, установленным стандартным методом, были обнаружены мутации *BCR-ABL* «низкого уровня» методом NGS. Медиана уровня аллельной нагрузки при использовании NGS составила 11,1 % (диапазон 3,0–18,8 %). Всего у 51 (24 %) пациента методом NGS были выявлены клинически значимые для выбора ИТК мутации, включая T315I ($n = 8$) и другие ($n = 43$). При этом данные мутации не определялись стандартным методом.

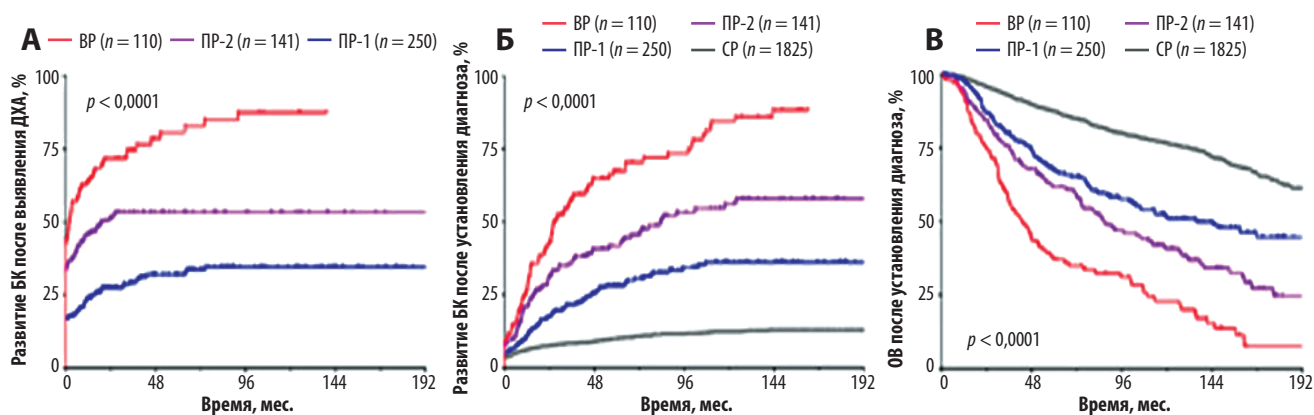


Рис. 4. Значение дополнительных хромосомных aberrаций у больных хроническим миелолейкозом ($n = 2326$) в группах высокого (BP), промежуточного-2 (ПР-2), промежуточного-1 (ПР-1) и стандартного риска (CP) [Gong Z, et al. Abstract 247]:

A — вероятность развития БК после выявления ДХА; Б — вероятность развития БК после установления диагноза; В — общая выживаемость после установления диагноза

БК — бластный криз; ДХА — дополнительные хромосомные aberrации; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 4. Clinical significance of additional chromosome aberrations in patients ($n = 2326$) with high (BP), intermediate-2 (IP-2), intermediate-1 (IP-1) and standard-risk (CP) chronic myeloid leukemia [Gong Z, et al. Abstract 247]:

A — probability of blast crisis after detection of additional chromosome aberrations; Б — probability of blast crisis after establishing a diagnosis;

В — overall survival after diagnosis

БК — blast crisis; ДХА — additional chromosome aberrations; ОВ — overall survival.

Среди больных, у которых мутации *BCR-ABL* определялись с помощью стандартного метода и с помощью NGS ($n = 24$), большинство были из групп высокого/промежуточного риска по Sokal ($n = 19$) и получали не менее 2 линий терапии ($n = 17$). Из 52 пациентов, у которых стандартным методом мутации не выявлялись, но определялись низкоуровневые клоны методом NGS, 29 (55,7 %) также были из групп высокого/промежуточного риска по Sokal.

У 29 (55,7 %) больных ответ на ИТК был в категории «предупреждение», у 37 (71 %) — была редукция доз ИТК. У 39 (33 %) из 117 пациентов, у которых мутации не удалось определить ни одним методом, рост уровня *BCR-ABL* при потере БМО был менее 1 lg и потеря БМО не была подтверждена в последовательных анализах. В этих случаях предположительно отсутствовали клинические показания для поиска мутаций. По результатам исследования мутаций *BCR-ABL* в динамике у 27 пациентов установлено, что ИТК-резистентные мутации могли определяться в течение длительного времени до изменения терапии. В противоположность этому клоны с мутациями *BCR-ABL* с неизвестным профилем резистентности к ИТК могли со временем исчезнуть без изменения терапии. Таким образом, продемонстрирована роль выявления клинически значимых мутаций *BCR-ABL* с помощью более чувствительного метода NGS, а также возможность экспансии низкоуровневых мутантных клонов в случае резистентности к ИТК.

Исследование EURO-SKI по наблюдению без терапии у больных ХМЛ с глубоким МО: длительность периода с глубоким МО до прекращения терапии наиболее важна для успешного сохранения ремиссии после отмены ИТК

Наиболее крупным по наблюдению без терапии у больных ХМЛ с глубоким МО является исследование

EURO-SKI [Saussele S, et al. Abstract 313]. В исследование включен 821 пациент с ХФ ХМЛ без предшествующей резистентности к ИТК, которые они получали по меньшей мере 3 года с длительностью глубокого МО ($\geq \text{MO4}$) не менее 1 года. Основным оцениваемым показателем в исследовании был молекулярный рецидив (потеря БМО), а также выживаемость без лечения и без потери БМО, определяемая как сохранение БМО без возобновления терапии.

По результатам анализа данных 755 пациентов выживаемость без лечения и без потери БМО составила 60 и 49 % через 6 и 24 мес. соответственно. Наиболее поздний срок, на котором выявлена потеря БМО, был 5 лет у 1 пациента. Синдром отмены ИТК I-II степени, под которым подразумевали мышечно-скелетную боль, отмечен у 224 (29,7 %) пациентов, III степени — у 9 (1,2 %) пациентов. После возобновления лечения 321 (86 %) и 302 (81 %) из 373 пациентов, потерявших БМО после отмены терапии, повторно достигли БМО и MO4 соответственно. Среднее время восстановления БМО и MO4 составило 3 и 4 мес. соответственно.

Для прогностического логистического регрессионного анализа в отношении показателя «статус выживаемости без потери БМО и без терапии через 6 мес.» использовали следующие переменные: возраст, пол, группы риска Sokal, Euro, EUTOS и ELTS, общая продолжительность лечения ИТК, время до получения глубокого МО при лечении ИТК, продолжительность глубокого МО до прекращения приема ИТК.

В прогностической модели из 405 пациентов, получавших лечение иматинибом, из которой были исключены больные с предшествующей терапией интерфероном, длительность лечения ИТК и длительность глубокого MO4 статистически значимо ($p < 0,005$) коррелировали с сохранением БМО без терапии через 6 мес. после отмены ИТК. С помощью минимального значения p определен порог 5,8 года для продолжительности лечения иматинибом и 3,1 года

для продолжительности глубокого МО, отличающий две группы с разницей 17 % в сохранении БМО без терапии через 6 мес. Поскольку продолжительность МО4 до прекращения приема ИТК была частью продолжительности лечения иматинибом, оба параметра существенно коррелировали. Влияние переменной «длительность лечения иматинибом до достижения МО4» было незначительным ($p = 0,50$).

Прогностические результаты были оценены на независимой выборке пациентов ($n = 195$). Продолжительность глубокого МО до прекращения терапии в этой группе также сохраняла прогностическое значение ($p = 0,0009$), продолжительность лечения ИТК до получения глубокого МО не была значимой ($p = 0,0921$).

Таким образом, установлено почти линейное увеличение вероятности выживаемости без потери БМО без терапии в течение каждого дополнительного года лечения после достижения глубокого МО у больных ХФ ХМЛ, получавших иматиниб в первой линии. Определены важные предпосылки для разработки критериев отмены ИТК у пациентов с глубоким МО: предлагаемая минимальная общая продолжительность лечения 6 лет, из которых у пациента должен сохраняться МО4 не менее 3 лет до прекращения терапии.

Результаты непрямого сравнения выживаемости без молекулярного рецидива у больных ХФ ХМЛ в исследованиях EURO-SKI и ENESTfreedom

С целью оценить долю пациентов, сохраняющих ремиссию без лечения (РБЛ) после отмены нилотиниба или иматиниба, проводилось не прямое сравнение результатов исследований EURO-SKI (иматиниб) и ENESTfreedom (нилотиниб в первой линии) [Pfirrmann M, et al. Abstract 1601]. Сопоставимые пары пациентов были подобраны в соотношении 1:1 в соответствии с длительностью предшествующего лечения ИТК, возрастом и полом. Стойкая РБЛ через 12 мес. определялась как выживаемость без потери БМО или смертельного исхода после прекращения терапии. Доля пациентов с РБЛ через 12 мес. в выборках сравнивалась по отношению шансов, рассчитанному с помощью модели логистической регрессии, стратифицированной по соответствующим группам. Было выявлено 75 сопоставимых пар пациентов. Существенных различий в критериях сравнения не отмечалось. После сопоставления было выявлено статистически значимое, но клинически незначимое различие в продолжительности предшествующего лечения ИТК. Через 12 мес. после прекращения лечения вероятность сохранения РБЛ была выше у пациентов в исследовании ENESTfreedom, которая составляла 51 % (95% ДИ 39–62 %) по сравнению с 41 % (95% ДИ 30–53 %) в исследовании EURO-SKI. Отношение шансов для РБЛ было 1,50 (95% ДИ 0,76–2,95). Таким образом, частота достижения РБЛ через 12 мес. была существенно выше после первой линии терапии нилотинибом (исследование ENESTfreedom), чем после первой линии терапии иматинибом (исследование EURO-SKI). Учитывая эти данные и результаты исследования ENESTnd, можно предположить, что применение нилотиниба в первой линии терапии

позволит увеличить количество пациентов, которые могут быть кандидатами на отмену терапии.

Опыт исследовательского центра г. Аделаиды (Австралия) по оценке кумулятивной частоты РБЛ у больных ХМЛ

Целью работы было определить долю пациентов с ХМЛ и глубоким МО, которые соответствуют критериям участия в испытаниях по отмене ИТК, в исследовательском центре г. Аделаиды (Австралия) [Shanmuganathan N, et al. Abstract 1621].

Были проанализированы данные за период с января 2008 г. по июль 2017 г. Критериями отбора пациентов в исследование по оценке РБЛ были срок терапии ИТК ≥ 3 лет и устойчивый глубокий МО (\geq МО 4.5) в течение ≥ 2 лет, типичный транскрипт BCR-ABL. Указанные критерии были аналогичны таковым в австралийском исследовании TWISTER по наблюдению в РБЛ. Прекращение приема ИТК из-за токсичности или беременности не было классифицировано как наблюдение в РБЛ. Длительной РБЛ считали отсутствие молекулярного рецидива (потеря БМО или рост уровня BCR-ABL в 2 последовательных анализах) в течение 12 мес. и более после прекращения приема ИТК.

В анализ было включено 245 больных с медианой наблюдения 6 лет (диапазон 0,2–19,2 года). В целом 103 случая соответствовали критериям наблюдения в РБЛ. Доля пациентов, подходящих для наблюдения без терапии, возрастала по мере увеличения сроков воздействия ИТК с 16 % на 4 года терапии по сравнению с 61 % на 14 лет. Без терапии наблюдали 82 (80 %) больных. Средний возраст пациентов в период РБЛ составлял 61 год (диапазон 34–89 лет). Медиана срока применения ИТК до отмены лечения была 7,45 года (диапазон 3–15,7 года), медиана длительности МО4.5 — 2,8 года (диапазон 2–9,9 года). Доля больных в зависимости от применяемого ИТК во время первой попытки отмены лечения составляла 65 % для иматиниба ($n = 53$), 22 % для нилотиниба ($n = 18$), 12 % для дазатиниба ($n = 10$) и 1 % для бозутиниба ($n = 1$). Длительная РБЛ была достигнута у 33 (40 %) больных при первой попытке, у 10 больных срок наблюдения был менее 12 мес. Вероятность достижения длительной РБЛ была выше при более длительной экспозиции ИТК. Молекулярный рецидив развился у 39 больных, у 9 из них была повторная попытка достичь РБЛ после среднего периода терапии 5,6 года (диапазон 0,3–9,7 года). У 1 пациента была третья попытка отмены ИТК.

Таким образом, подтверждена 40–50%-я вероятность сохранения РБЛ по результатам клинических исследований. Многие пациенты (40 %) прекращают лечение ИТК за пределами клинического исследования под тщательным медицинским наблюдением и ежемесячным мониторингом путем полимеразной цепной реакции (ПЦР), чтобы обеспечить своевременное возобновление приема ИТК в случае необходимости. Увеличение времени терапии ИТК коррелирует с длительностью РБЛ, что соответствует данным, представленным в исследовании EURO-SKI. При более длительном наблюдении у пациентов, не достигших глубокого МО при терапии иматинибом, возрастает

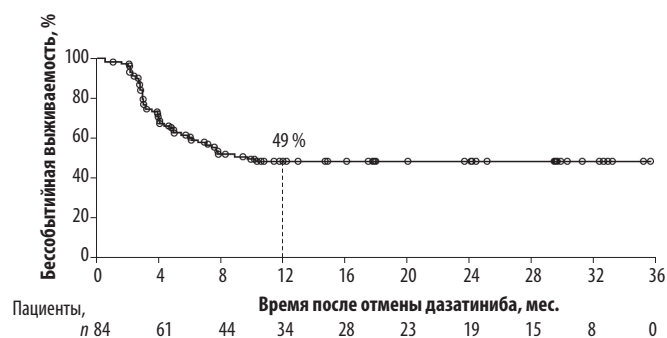


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость (выживаемость без потери БМО) у пациентов с ХФ ХМЛ в исследовании DASFREE ($n = 84$) [Shah NP, et al. Abstract 314]

Fig. 5. Event-free survival (survival without MMR loss) of CF CML patients in DASFREE study ($n = 84$) [Shah NP, et al. Abstract 314]

потенциальная возможность второй и третьей попыток отмены ИТК.

Прекращение терапии дазатинибом у больных с ХФ ХМЛ и глубоким МО: результаты исследования DASFREE

В исследование DASFREE было включено 84 пациента с ХФ ХМЛ, которые получали дазатиниб в течение 2 лет и более в первой или последующей линии лечения, с длительностью глубокого МО (МО4.5) 1 год и более [Shah NP, et al. Abstract 314]. Показатели по Sokal были 63, 29 и 6 % для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. У 2 % больных не было данных о группе риска. У 38 (45 %) пациентов терапия дазатинибом проводилась в первой линии. На момент выполнения анализа у всех пациентов срок наблюдения после отмены дазатиниба был 6 мес. и более, у 63 больных — 12 мес. и более. У 43 (51 %) из 84 больных была потеря БМО после прекращения приема дазатиниба. Медиана срока до потери БМО составила 4 мес. (диапазон 1–10 мес.). У 41 (95 %) из 43 пациентов БМО был восстановлен после возобновления приема дазатиниба при медиане наблюдения 2 мес. (диапазон 1–4 мес.), у 2 пациентов был отзыв информированного согласия и недостаточный срок наблюдения соответственно. Бессобытийная выживаемость (БСВ), под которой в исследовании понимали выживаемость без потери БМО, через 1 год после отмены дазатиниба составляла 49 % (рис. 5). Летального исхода или прогрессирования заболевания не отмечалось. По данным многофакторного анализа, не было выявлено взаимосвязи БСВ с длительностью терапии предыдущим ИТК и с линией терапии.

Большинство НЯ наблюдалось после прекращения терапии, однако не все они были связаны с синдромом отмены. Мышечно-скелетная боль отмечалась у 23 (27 %) больных в период наблюдения без терапии, однако только у 8 (9,5 %) пациентов эти НЯ были расценены как синдром отмены. Срок развития синдрома отмены составлял в среднем 3 мес. (диапазон 1–6 мес.) после прекращения приема дазатиниба. Медиана срока обратного развития этого НЯ была 3 мес. (диапазон 1–9 мес.). У 6 (7 %) больных после отмены терапии наблюдалась гипертензия. НЯ не приводили к исключению из исследования.

Персистенция остаточных CD26+ лейкозных стволовых клеток у больных ХМЛ в период РБЛ

Предположительно, молекулярные рецидивы при отмене воздействия ИТК развиваются в связи с персистенцией лейкозных стволовых клеток (ЛСК). В предыдущих исследованиях установлено, что в клетках CD34+/CD38-/Lin- у больных ХМЛ наблюдается специфическая коэкспрессия дипептидилпептидазы IV (CD26). Эти CD26+ ЛСК можно определять в крови больных ХМЛ на момент диагноза и во время терапии ИТК с помощью цитофлуориметрии [Vocchia M. Blood. 2016;128:942]. Количество циркулирующих CD26+ ЛСК не коррелировало с уровнем МО, что вызвало предположение о возможности персистенции остаточной популяции покоящихся ЛСК, резистентных к воздействию ИТК и имеющих низкую транскрипционную активность, при которой стандартный ПЦР-анализ не является информативным.

В докладе М. Vocchia и соавт. [Vocchia M, et al. Abstract 249] у 84 пациентов с ХМЛ, которые наблюдались в период РБЛ, одновременно с анализом экспрессии BCR-ABL методом количественной ПЦР оценивали количество CD34+/CD38-/CD26+ ЛСК методом точной цитофлуориметрии в крови. Медиана срока РБЛ составляла 31 мес. (диапазон 2–192 мес.). До прекращения терапии все пациенты получали ИТК в первой линии: 51 (60 %) — иматиниб, 14 (17 %) — дазатиниб, 19 (23 %) — нилотиниб.

У 54 (64 %) больных ХМЛ выявлялись CD26+ ЛСК в период наблюдения без терапии, при этом только у 24 (28 %) пациентов наблюдалась остаточная экспрессия BCR-ABL. Медиана уровня CD26+ ЛСК была 0,0132 клеток/мкл (диапазон 0,0053–1,77/мкл), медиана уровня BCR-ABL составляла 0,0062 (диапазон 0,0032–0,493). У 18 (21 %) пациентов выявлялись циркулирующие ЛСК и определяемый транскрипт BCR-ABL, у 26 (31 %) — ни один, ни другой маркер не обнаружены. У 36 (43 %) пациентов определялись ЛСК, но не было выявлено транскрипта BCR-ABL; у 4 (5 %) — обнаружен транскрипт BCR-ABL, но не ЛСК.

Не было выявлено корреляции между уровнем BCR-ABL и количеством остаточных ЛСК. Однако отмечена значимая линейная обратная корреляция количества циркулирующих CD26+ ЛСК и длительности РБЛ ($r = -0,055$; $p < 0,01$ и $p = 0,0063$ соответственно).

Авторы считают определение CD26+ ЛСК более чувствительным методом для оценки минимальной остаточной болезни при ХМЛ, отражающей «покоящуюся» часть опухолевого клона. Механизмы сдерживания прогрессирования заболевания в период РБЛ при определяющихся ЛСК остаются предметом дискуссии. Предполагается роль иммунных механизмов в контроле за остаточной популяцией опухолевых клеток.

Деэскалация доз ИТК: наблюдательное исследование NILO-RED в условиях реальной клинической практики

Деэскалация доз ИТК у больных ХМЛ в настоящее время выполняется только при возникновении НЯ. Вопрос о том, насколько можно переходить от стандартных доз ИТК к сниженным после получения значительной редукции лейкозного клона (например,

при БМО или глубоком МО), остается открытым. Цель исследования N1LO-RED — оценить стабильность БМО после перехода от стандартной схемы приема нилотиниба 2 раза в сутки к режиму приема препарата в сниженной дозе 1 раз в сутки [Rea D, et al. Abstract 318].

В исследование включено 82 больных ХМЛ: 81 — с ХФ, 1 — с ФА. Соотношение пациентов по группам риска Sokal составляло 44,6, 34,4 и 16 % для низкого, промежуточного и высокого риска соответственно, у 4,9 % участников не было данных о группе риска. Пациенты должны были достичь БМО минимум за 3 мес. до перехода к режиму приема препарата в сниженной дозе 1 раз в сутки. Медиана длительности БМО до снижения дозы нилотиниба составляла 27 мес. (диапазон 3–143 мес.). У 66 (80,5 %) пациентов на момент снижения дозы был глубокий МО (МО4 и МО4.5), у 16 (19,5 %) — только БМО.

У 27 (32,9 %) из 82 пациентов основной причиной снижения дозы было развитие негематологических НЯ, у 55 (67,1 %) — улучшение удобства приема препарата. Стандартными дозами нилотиниба были 800 (400 мг 2 раза в сутки) и 600 мг (300 мг 2 раза в сутки). Сниженными дозами нилотиниба, на которые переводили пациентов, были 450 мг 1 раз в сутки у 73 (89 %) пациентов, 400 мг 1 раз в сутки — у 7 (8,5 %) и 300 мг 1 раз в сутки — у 2 (2,4 %).

Были представлены данные 71 больного с последующим наблюдением в течение 12 мес. и более. Медиана срока наблюдения после снижения дозы равнялась 29 мес. Выживаемость без потери БМО в течение 12 мес. после редукции дозы нилотиниба составила 97,2 % (95% ДИ 93–100 %), кумулятивная частота утраты БМО к 12 мес. — 9,7 % (95% ДИ 88–99 %). Потеря БМО у 2 пациентов отмечалась через 4 и 6 мес. после редукции дозы соответственно; у обоих из них до снижения дозы нилотиниба был только БМО, глубокого МО не было. Ни у кого из больных с предшествующим глубоким МО потери БМО не отмечалось. У большинства пациентов после редукции дозы нилотиниба продолжалось улучшение показателей МО (табл. 2).

У 17 (24 %) из 71 пациента выполнен перевод в фазу наблюдения без терапии (медиана наблюдения без терапии составила 19 мес.). Выживаемость без потери БМО через 12 мес. после отмены терапии составила 75 % (95% ДИ 50,5–99,5 %).

Учитывая высокую вероятность сохранения БМО на фоне снижения доз нилотиниба, предлагается внедрить подход с применением редукции доз ИТК и возможностью последующего наблюдения без терапии в клиническую практику (рис. 6).

Тематические сессии, посвященные ХМЛ, и другие материалы ASH-2017

На образовательной сессии по ХМЛ был представлен обзорный доклад F.X. Mahon на тему: «Ремиссия без лечения при ХМЛ: у кого, когда и почему?». Отмечалось, что по мере увеличения сроков терапии ИТК возрастает доля пациентов с ХМЛ и глубоким стабильным МО, которые могут быть кандидатами для наблюдения в РБЛ. Ведение больных в РБЛ может помочь сократить число нецелевых («офф-таргетных») эффектов ИТК, возникающих при длительном приеме

Таблица 2. Молекулярный ответ у пациентов с ХМЛ и большим/глубоким молекулярным ответом после снижения доз нилотиниба ($n = 68$) [Rea D, et al. Abstract 318]

Исходные показатели МО	Показатели МО через 12 мес.		
	МО3 ($n = 6$)	МО4 ($n = 14$)	\geq МО4.5 ($n = 48$)
МО3 ($n = 3$)	30,0 %	40,0 %	30,0 %
МО4 ($n = 19$)	16,7 %	33,3 %	50,0 %
\geq МО4.5 ($n = 45$)	0,0 %	10,0 %	90,0 %



Рис. 6. Схема ведения больных ХМЛ с учетом возможности редукции доз ингибиторов тирозинкиназ после достижения оптимального ответа [Rea D, et al. Abstract 318]

ИТК — ингибиторы тирозинкиназы; МО — молекулярный ответ; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

Fig. 6. Treatment strategy for CML patients with possible dose reduction of tyrosine kinase inhibitors after achieving optimal response [Rea D, et al. Abstract 318]

ИТК — tyrosine kinase inhibitors; МО — molecular response; ХМЛ — chronic myeloid leukemia.

Таблица 3. Экспертные рекомендации по прекращению терапии ИТК у больных ХМЛ вне клинических исследований (F.X. Mahon, образовательная сессия ASH-2017)

Ключевые условия	<ul style="list-style-type: none"> Ведение регистра пациентов Строгий молекулярный мониторинг в сертифицированной лаборатории с чувствительностью метода ПЦР > 4 Ig Отсутствие в анамнезе пациента резистентности к терапии ИТК
Пациенты	<ul style="list-style-type: none"> ХФ ХМЛ, длительность терапии ИТК \geq 5 лет 3 результата ПЦР ежегодно в течение 3 лет с МО4 или 3 результата ПЦР ежегодно с МО4.5 в течение 2 лет наблюдения (при этом допускается 1 результат с МО4)
Молекулярный мониторинг при наблюдении без терапии	<ul style="list-style-type: none"> Ежемесячно в 1-й год Каждые 2 мес. во 2-й год Каждые 3 мес. в 3-й год и далее
Молекулярный рецидив	<ul style="list-style-type: none"> Определяется как потеря БМО или уровень BCR-ABL > 0,1 % IS, показание к возобновлению приема ИТК В течение месяца после молекулярного рецидива показано возобновление приема того же ИТК, который был до остановки лечения

этих препаратов, и улучшить качество жизни больных ХМЛ. Кроме того, важной представляется возможность безопасного наблюдения без воздействия ИТК во время беременности. При оценке схем мониторинга в период наблюдения без терапии ИТК в разных исследованиях отмечено, что, учитывая наибольшую частоту возникновения молекулярных рецидивов в первые 6–12 мес. после отмены ИТК, молекулярный мониторинг в этот период должен быть особенно тщательным. Обсуждались вопросы, которые в настоящее время активно изучаются: возможность повторной остановки терапии ИТК после восстановления стабильного глубокого МО; клинические и биологические факторы, связанные с сохранением РБЛ; возможность внедрения подхода с РБЛ при ХМЛ в клиническую практику. В заключение Ф.Н. Mahon представил свои экспертные рекомендации по наблюдению больных ХМЛ в РБЛ вне клинических исследований (табл. 3).

На сессии международного фонда ХМЛ iCMLf, которая ежегодно проводится в рамках ASH, были представлены обзорные доклады Т. Hughes (Австралия), S. Branford (Австралия), К. Ragnano (Бразилия), а также доклад Э. Ломаия (Россия), посвященный молекулярному мониторингу и перспективам РБЛ при ХМЛ. Видеозапись докладов iCMLf доступна по ссылке: [https://](https://www.cml-foundation.org/index.php/emerging-regions/icmlf-forum/1035-ersap-icmlf-forum-2017-streams-1)

www.cml-foundation.org/index.php/emerging-regions/icmlf-forum/1035-ersap-icmlf-forum-2017-streams-1.

Со всеми опубликованными материалами ASH-2017 можно ознакомиться на сайте конгресса по ссылке: <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/start.html>. Тезисы представлены в тематических разделах по отдельным нозологиям, среди которых присутствуют разделы по биологии и терапии ХМЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ключевыми темами исследований при ХМЛ в настоящее время являются результаты по наблюдению больных ХМЛ с РБЛ. Впервые на ASH-2017 представлена схема ведения пациентов с ХМЛ и оптимальным ответом, учитывающая возможность снижения доз ИТК. Важной остается оценка долгосрочных результатов терапии отдельными ИТК, а также результаты применения ИТК у детей. Особое внимание уделяется изучению клинического значения механизмов развития резистентности, применению новых препаратов и комбинированных схем терапии. Эти темы с большой вероятностью останутся в фокусе направлений исследований при ХМЛ в ближайшие годы.

