

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В РЕМИССИИ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ

Петрова А. Н.<sup>\*</sup>, Чельшева Е. Ю., Немченко И. С., Быкова А. В., Гурьянова М. А., Кузьмина Е. А., Цыба Н. Н., Кохно А. В., Туркина А. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Опция наблюдения больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) без терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) включена в российские и международные клинические рекомендации и применяется в клинической практике. Тем не менее вопросы, касающиеся ремиссии без лечения (РБЛ), все еще являются предметом исследования.

**Цель** — представить отдаленные результаты наблюдения в РБЛ больных ХМЛ, участвующих в исследовании RU-SKI.

**Больные и методы.** В исследование включены 98 больных ХМЛ с длительностью терапии любыми ИТК  $\geq 3$  лет, с глубоким молекулярным ответом (МО,  $BCR-ABL \leq 0,01$  % IS) длительностью  $\geq 2$  лет. Терапию возобновляли при потере большого МО (БМО,  $BCR-ABL \geq 0,1$  % IS).

**Результаты.** При медиане наблюдения после отмены ИТК 64 мес. (51–86 мес.) выживаемость без потери БМО через 3 и 5 лет после отмены ИТК составила 51 % (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 41–61 %) и 46 % (95% ДИ: 36–57 %) соответственно. С 3-го по 5-й годы наблюдения без терапии потеря БМО произошла у 2 (4 %) больных. После 5 лет наблюдения потери БМО не зарегистрировано. Выживаемость без потери БМО у больных с повторной попыткой прекращения лечения достоверно ниже — 12,5 % против 50 % с первой отменой ( $p = 0,039$ ). У всех 50 больных, возобновивших лечение в связи с молекулярным рецидивом, были восстановлены БМО и глубокий МО4. В группе больных, сохранявших РБЛ к моменту анализа ( $n = 47$ ), у 62 % ( $n = 29$ ) отмечались колебания уровня  $BCR::ABL1$  в пределах 0,01–0,1 % за время наблюдения без терапии. У 38 (42 %) из 90 больных с первой отменой ИТК была зафиксирована потеря глубокого МО4 после отмены ИТК. Выживаемость без потери БМО от момента потери МО4 составила 24 % к 5-му году наблюдения. Потеря глубокого МО4 в первые 3 месяца после отмены терапии ассоциирована с высокой вероятностью дальнейшей потери БМО (8 % против 54 % у больных с потерей МО4 на сроке  $> 3$  мес.,  $p = 0,00015$ ).

**Заключение.** Небольшая частота поздних рецидивов (4 % после 3 лет наблюдения) и возможность длительного персистирования минимальной остаточной болезни (МОБ) после отмены терапии определяют необходимость оптимизации сроков молекулярного мониторинга с учетом статуса МОБ.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, ремиссия без лечения, глубокий молекулярный ответ

**Конфликт интересов:** Чельшева Е.Ю.: проведение лекций для компании «Новартис»; Туркина А.Г.: предоставление консультаций компаниям «Новартис», «Пфайзер», «Фьюжн Фарма», проведение лекций для компании «Новартис»; Петрова А.Н., Быкова А.В., Немченко И.С., Гурьянова М.А., Кузьмина Е.А., Цыба Н.Н., Кохно А.В. заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в качестве протокола клинической апробации МЗ РФ «Метод наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубокой молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования», ID № 18-10. Дополнительных финансовых средств не привлекалось.

**Для цитирования:** Петрова А.Н., Чельшева Е.Ю., Немченко И.С., Быкова А.В., Гурьянова М.А., Кузьмина Е.А., Цыба Н.Н., Кохно А.В., Туркина А.Г. 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>

## A LONG-TERM FOLLOW-UP OF OBSERVATION IN TREATMENT-FREE REMISSION IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Petrova A. N.<sup>1</sup>, Chelysheva E. Yu., Nemchenko I. S., Bykova A. V., Gurianova M. A., Kuzmina E. A., Tsyba N. N., Kokhno A. V., Turkina A. G.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** The option of observation without therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in chronic myeloid leukemia (CML) patients is already included in Russian and international clinical guidelines. Evaluation of long-term follow-up results of treatment free remission (TFR) in CML patients is relevant for the introduction of this approach into routine clinical practice.

**Aim** — to demonstrate the outcomes in a long-term follow-up of CML patients who discontinued TKI therapy in the RU-SKI trial.

**Patients and methods.** The prospective study included 98 CML patients with TKI therapy duration  $\geq 3$  years and a deep molecular response (DMR,  $BCR::ABL1 \leq 0.01$  %) duration  $\geq 2$  years. TKI therapy was resumed with the loss of a major MR (MMR,  $BCR::ABL1 > 0,1$  %).

**Results.** Median time of follow-up after TKI discontinuation was 64 months (range of 51–86 months). Survival without MMR loss at 3 and 5 years after TKI discontinuation was 51 % (CI 41–61 %) and 46 % (CI 36–57 %) respectively. From 3 to 5 years of follow-up without therapy, the loss of MMR occurred in 2 (4 %) patients. There was no MMR loss observed after 5 years of follow-up. In patients with first and second treatment discontinuation, survival without MMR loss was 50 % versus 12,5 % ( $p = 0,039$ ). All 50 patients with molecular relapses regained MMR and MR4 after TKI therapy resumption.  $BCR::ABL1$  level fluctuations 0,01–0,1 % were in 62 % ( $n = 29$ ) patients, who were in TFR at the time of analysis. Loss of MR4 was observed in 38 (42 %) from 90 patients with first TKI discontinuation. Survival without MMR loss from MO4 loss was 24 % at 5 years after TKI discontinuation. Loss of MO4 in the first 3 months after TKI cessation was associated with a high probability of further MMR loss (8 % versus 54 % in patients with loss of MO4 for  $> 3$  months,  $p = 0.00015$ ).

**Conclusion.** The low frequency of late relapses (4 % after 3 years of follow-up) and the possibility of long-term persistence of minimal residual disease (MRD) after discontinuation of therapy determine the need to optimize the timing of molecular monitoring, taking into account the MRD status of patients.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, deep molecular response, treatment-free remission

**Conflict of interest:** Chelysheva E.Yu. lectures for Novartis; Turkina A.G. provides advice to Novartis, Pfizer, Fusion Pharma and lectures for Novartis; Petrova A.N., Bykova A.V., Nemchenko I.S., Gurianova M.A., Kuzmina E.A., Tsyba N.N., Kokhno A.V. declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study was conducted at the National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of Russia as a protocol for clinical testing of the Ministry of Health of the Russian Federation "Method of monitoring patients with chronic myeloid leukemia with deep molecular remission without exposure to tyrosine kinase inhibitors under the control of molecular genetic research methods", ID No. 18-10. No additional financial resources were raised.

**For citation:** Petrova A.N., Chelysheva E.Yu., Nemchenko I.S., Bykova A.V., Gurianova M.A., Kuzmina E.A., Tsyba N.N., Kokhno A.V., Turkina A.G. A long-term follow-up of observation in treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(1): 21–34 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-21-34>

## Введение

Терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) значительно повысила выживаемость больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и позволила снизить риск прогрессии заболевания. В настоящее время продолжительность жизни больных, у которых установлена хроническая фаза (ХФ) ХМЛ и которые достигли оптимального ответа на терапию ИТК, сопоставима с общей популяцией [1, 2]. Проблемой длительной терапии часто становятся нежелательные явления: при лечении иматинибом лекарственная токсичность развивается у 40–60 % больных [3, 4], а при терапии ИТК 2-го поколения (ИТК2) у 15–30 % больных развиваются отдаленные серьезные нежелательные явления (кардиоваскулярные осложнения, плевральный выпот) [4–6]. Новой целью лечения больных ХМЛ становится улучшение качества их жизни без необходимости постоянного приема препаратов.

Результаты исследований показали, что у больных с длительным глубоким молекулярным ответом (МО) — как минимум МО4 ( $BCR::ABL1 < 0,01 \% IS$  (international scale)) [7] — возможно безопасное прекращение терапии ИТК под контролем мониторинга уровня экспрессии  $BCR::ABL1$  [8, 9]. В большинстве исследований потеря большого молекулярного ответа (БМО,  $BCR::ABL1 \leq 0,1 \% IS$ ) являлась критерием молекулярного рецидива и показанием к возврату терапии [4, 10, 11]. Сохранение БМО у больных ХМЛ без необходимости возобновления терапии ИТК принято обозначать термином «ремиссия без лечения» (РБЛ) [12].

По данным российской части международного многоцентрового проспективного популяционного исследования EUTOS PBS (European Treatment and Outcome Study — Population-Based Study) установлено, что при медиане срока терапии ИТК 7 лет около трети больных с ХФ ХМЛ могут являться кандидатами для ведения в РБЛ [13].

При проведении исследований по изучению РБЛ, первое из которых началось в 2007 г., было определено, что почти у 50 % больных сохраняется молекулярная ремиссия без терапии, большинство рецидивов происходит в первые полгода после отмены лечения, а у больных с молекулярным рецидивом после возобновления прежнего лечения восстанавливается глубокий МО [11, 12, 15–17].

В настоящее время возможность наблюдения в РБЛ включена в российские и международные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХМЛ [4, 18, 19]. Общими для всех клинических рекомендаций условиями, при которых возможна отмена терапии, являются длительность предшествующей терапии ИТК не менее 5 лет (4 лет для ИТК2) и глубокий МО (МО4–МО4,5) сроком не менее 2 лет.

В России в 2015 г. стартовало проспективное исследование RU-SKI по наблюдению больных ХМЛ в РБЛ,

дизайн которого разработан по образцу крупного международного исследования EURO-SKI. С 2015 по 2018 г. исследование проводили в рамках клинической апробации Министерства здравоохранения РФ ID № 18-10. Результаты 3-летнего наблюдения больных без терапии, а также факторы, влиявшие на сохранение РБЛ, были описаны в предыдущих публикациях [20, 21]. Выживаемость без молекулярного рецидива составила 54 % к 12-му месяцу и 50 % — к 36-му месяцу без терапии [20]. Благоприятными факторами сохранения РБЛ являлись длительность терапии ИТК и наличие МО4,5 на момент прекращения лечения [21].

Цель данной публикации — представить отдаленные результаты наблюдения без терапии ИТК группы больных ХМЛ, участвовавших в исследовании RU-SKI, а также описать кинетику опухолевого клона после отмены лечения.

## Больные и методы исследования

### Критерии включения в исследование

Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в рамках клинической апробации Министерства здравоохранения РФ «Метод наблюдения за больными хроническим миелолейкозом с глубокой молекулярной ремиссией без воздействия ингибиторов тирозинкиназ под контролем молекулярно-генетических методов исследования» (ID № 18-10). Исследование одобрено на заседании этического комитета при ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России от 29.04.2015 и осуществлялось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Набор больных проводили в период с июля 2015 г. по январь 2018 г.

Критерии включения в исследование:

- возраст больных ХМЛ, у которых была установлена ХФ заболевания, старше 18 лет;
- терапия любыми ИТК в качестве 1-й или 2-й линии лечения;
- длительность терапии ИТК перед включением в исследование не менее 3 лет;
- длительность глубокого МО (как минимум МО4, уровень транскрипта  $BCR::ABL1 \leq 0,01 \% IS$ ) не менее 2 лет;
- подтверждение наличия глубокого МО перед отменой ИТК в стандартизированной лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Больные с неудачей терапии иматинибом в анамнезе, а также больные с предшествующей неудачной попыткой отмены терапии могли быть включены в исследование.

### Дизайн исследования

Все больные, включенные в исследование, подписывали информированное согласие. Исходное состоя-

ние больных оценивали на скрининге не более чем за 6 недель до прекращения приема ИТК. Процедуры скрининга включали: сбор демографических данных и информации об анамнезе заболевания; количественную оценку уровня транскрипта *BCR::ABL1*; данные физикального обследования; клинический и биохимический анализы крови; сбор информации о сопутствующих заболеваниях и нежелательных явлениях терапии ИТК.

После прекращения терапии количественную оценку уровня транскрипта *BCR::ABL1* проводили ежемесячно в первые 6 мес. наблюдения без терапии, каждые 2 мес. — в месяцы 6–12 и каждые 3 мес. — начиная со 2-го года наблюдения без терапии. В эти же контрольные точки проводили клиническую оценку состояния больных. В клинической апробации каждого больного наблюдали в течение 36 мес. После окончания срока проведения клинической апробации больных наблюдали в рамках общей клинической практики; мониторинг осуществляли с частотой 2–3 раза в год.

Молекулярным рецидивом считали утрату БМО (однократное повышение уровня транскрипта *BCR::ABL1* > 0,1 % IS). В случае развития молекулярного рецидива возобновляли терапию тем же ИТК,

что и до прекращения лечения. Молекулярный мониторинг и клиническую оценку больных с молекулярным рецидивом после возобновления терапии ИТК проводили каждые 3 месяца до повторного достижения глубокого МО плюс 6 месяцев, после чего больные завершали участие в исследовании.

### Характеристика больных

В исследование были включены 98 больных ХМЛ, клиничко-демографическая характеристика которых представлена в таблице 1.

На момент включения в исследование терапию иматинибом в первой линии получали 67 (68 %) больных. ИТК2 получал 31 (31,6 %) больной, из них у 29 (94 %) больных проводили терапию nilотинибом; у 2 (6 %) — дазатинибом. ИТК2 в качестве 1-й линии лечения получали 10 (10,2 %) больных, 21 (21,4 %) больной получал ИТК2 в качестве 2-й линии лечения. Причинами перевода на ИТК2 были неудача терапии иматинибом (у 9 (45 %) больных) и непереносимость иматиниба (у 11 (55 %) больных).

*Статистическая обработка данных.* При анализе результатов отмены терапии ИТК использовали методы описательной статистики и частотного анали-

**Таблица 1.** Клиничко-демографическая характеристика 98 больных ХМЛ на момент отмены терапии ИТК

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of 98 patients with chronic myeloid leukemia at the time of discontinuation of therapy with tyrosine kinase inhibitors

Характеристики / Characteristics	Значения / Values
Всего больных / Total patients, n (%)	98 (100)
Возраст на момент отмены ИТК, лет, Me (мин–макс) / Age at TKI discontinuation, years, Me (min–max)	46 (22–80)
Пол (мужчины : женщины) / Gender (male : female), n (%)	49 (50) : 49 (50)
Группы риска по Sokal [22] на момент установления диагноза / Sokal risk group [22] at the time of diagnosis	
Низкий риск / Low risk, n (%)	59 (60,2)
Промежуточный риск / Intermediate risk, n (%)	25 (25,5)
Высокий риск / High risk, n (%)	10 (10,2)
Группы риска ELTS на момент установления диагноза / ELTS risk group at the time of diagnosis	
Низкий риск / Low risk, n (%)	87 (88,8)
Промежуточный риск / Intermediate risk, n (%)	5 (5,1)
Высокий риск / High risk, n (%)	2 (2)
Нет данных о группах риска / Unknown risk group, n (%)	4 (4,1)
Длительность ХМЛ от момента диагноза до прекращения терапии ИТКБ, лет, Me (мин–макс) Duration of disease at the time of discontinuation, years, Me (min–max)	8,5 (3–21,2)
Длительность терапии ИТК до отмены, лет, Me (мин–макс) Duration of TKI therapy at the time of discontinuation, years, Me (min–max)	8,3 (3–16,2)
Длительность глубокого МО до отмены терапии ИТК, лет, Me (мин–макс) Duration of DMR, years, Me (min–max)	3,2 (2–10,7)
Глубина МО на момент прекращения терапии МО4 : МО4,5 Depth of MR at the time of discontinuation: MR4 : MR4.5, n (%)	10 (10,2) : 88 (89,8)
Повторная попытка прекращения терапии / Recurrent discontinuation attempt, n (%)	8 (8,2)

**Примечание.** ХМЛ — хронический миелолейкоз; ИТК — ингибиторы тирозинкиназы; Me — медиана; мин–макс — минимум–максимум; глубокий МО — глубокий молекулярный ответ; МО4 — глубокий молекулярный ответ МО4; МО4,5 — глубокий молекулярный ответ МО4,5.

*Note.* CML — chronic myeloid leukemia; TKIs — tyrosine kinase inhibitors; Me — median; min–max — minimum–maximum; ELTS score — European treatment outcome study long-term survival score; DMR — deep molecular response; MR4 — deep molecular response MR4; MR4.5 — deep molecular response MR4.5.



за. Выживаемость без потери БМО рассчитывали от даты прекращения приема ИТК с использованием метода Каплана – Майера. Выживаемость без потери БМО в зависимости от потери МО4 рассчитывали от момента впервые зарегистрированной потери МО4. Событиями считали потерю БМО и смерть от любых причин. Сравнительный анализ выживаемости проводили с использованием лог-ранг-критерия. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для расчета кумулятивной частоты восстановления БМО и МО4 использовали функцию оценки кумулятивной частоты событий, отсчет времени начинали от даты возобновления терапии.

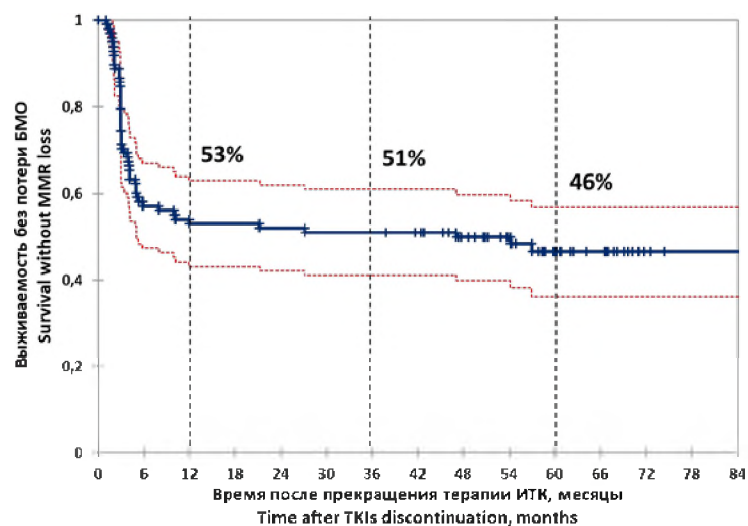
## Результаты

Анализ результатов провели в апреле 2022 г. При общей медиане наблюдения 64 мес. (51–86 мес.) медиана наблюдения без терапии составила 40 мес. (1–85 мес.). Всего включено 98 больных. На момент анализа 47 (48 %) больных продолжают наблюдение без терапии, у 50 (51 %) больных произошла потеря БМО. Двое (2 %) больных умерли от сопутствующих заболеваний: один находился в РБЛ, один умер после возобновления терапии. Медиана уровня экспрессии *BCR::ABL1* на момент потери БМО у больных с молекулярным рецидивом составила 0,2 % (0,11–3,4 %). Всем больным с потерей БМО была возобновлена терапия тем же препаратом, который они получали перед прекращением лечения. Исключение составили 3 больных: двое больных, у которых была токсичность, существовавшая на предыдущей терапии, и один больной, у которого смена ИТК была произведена по решению врача. Случаев возобновления лечения без потери БМО не было.

Выживаемость без потери БМО через 1 год, 3 года и 5 лет после отмены ИТК составила 53 % (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 43–62 %), 51 % (95% ДИ: 41–61 %) и 46 % (95% ДИ: 36–57 %) соответственно (рис. 1).

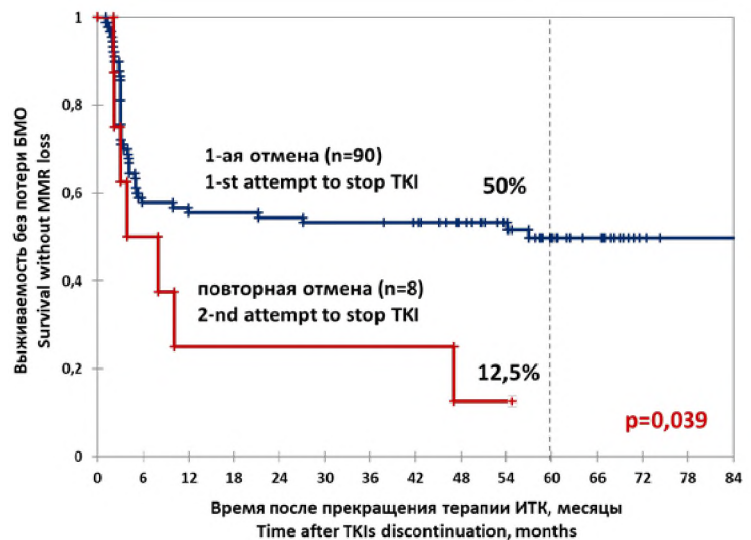
В течение первых 6 мес. наблюдения без терапии было зарегистрировано 84 % ( $n = 42$ ) молекулярных рецидивов, в том числе 62 % ( $n = 31$ ) — в течение первых 3 мес. после отмены лечения. В период с 7 по 36 мес. после отмены терапии зафиксировано 12 % ( $n = 6$ ) от всех случаев потери БМО. После 3 лет наблюдения без терапии молекулярный рецидив выявили у 2 (4 %) больных на сроках 47 и 57 мес. без терапии. После 5 лет наблюдения молекулярных рецидивов не зарегистрировано. Случаев прогрессии заболевания или гематологических рецидивов не было.

У 8 больных до включения в данное исследование ранее уже предпринимали попытку прекратить лечение. У 7 из 8 больных после второй отмены ИТК в рамках исследования был диагностирован молекулярный рецидив. Выживаемость без потери БМО у больных



**Рисунок 1.** Выживаемость без потери БМО 98 больных ХМЛ после прекращения терапии ИТК (БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ХМЛ — хронический миелолейкоз)

**Figure 1.** Survival without loss of MMR in 98 CML patients after TKIs therapy discontinuation (MMR — major molecular response; TKIs — tyrosine kinase inhibitors; CML — chronic myeloid leukemia)



**Рисунок 2.** Сравнительный анализ выживаемости без потери БМО у больных ХМЛ с первой и повторной отменой ИТК (БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ)

**Figure 2.** Comparative analysis of survival without loss of MMR in patients with first and recurrent discontinuation of TKIs therapy (MMR — major molecular response; TKIs — tyrosine kinase inhibitors)

с первой отменой терапии составила 56 %, 53 % и 50 % через 1 год, 3 года и 5 лет после отмены ИТК соответственно (рис. 2). При сравнительном анализе выживаемость без потери БМО к 5-му году наблюдения без терапии у больных, у которых была повторная попытка прекращения лечения, оказалась значимо ниже: 12,5 % против 50 % у больных, прекративших лечение впервые ( $p = 0,039$ ; рис. 2).

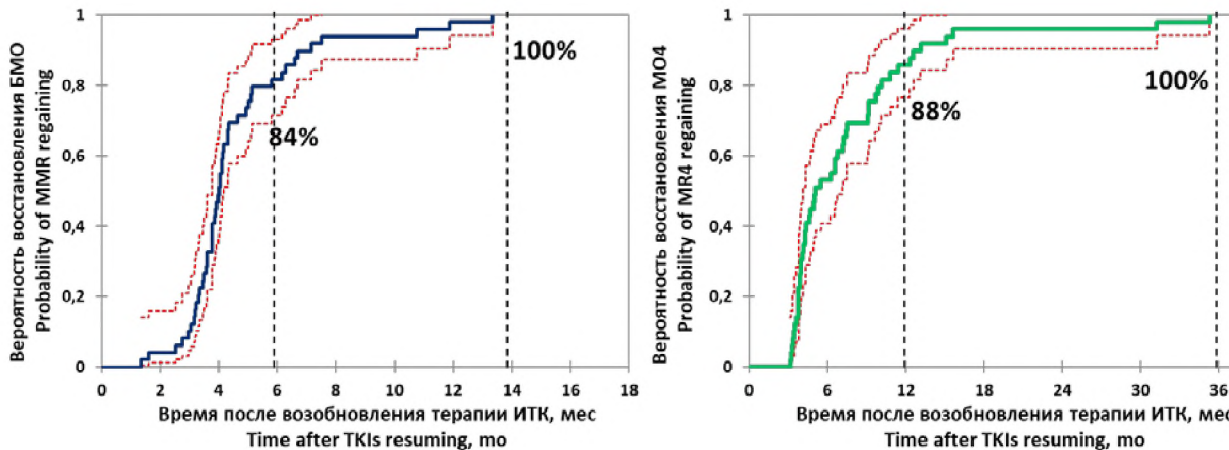
Терапия ИТК была возобновлена у всех 50 больных с потерей БМО. Медиана времени от момента молекулярного рецидива до начала терапии составила 17 дней (6–254 дня). У 5 больных терапия была возобновлена

позднее 30 дней с момента молекулярного рецидива, сроки возобновления составили от 48 до 254 дней. Причины задержки: беременность ( $n = 2$ ), терапия по поводу олигоспермии ( $n = 1$ ), потеря связи с больными ( $n = 2$ ).

У всех 50 больных, возобновивших лечение в связи с молекулярным рецидивом, были восстановлены БМО и глубокий МО4. Вероятность восстановления БМО и МО4 к 3-му году наблюдения составила 100%

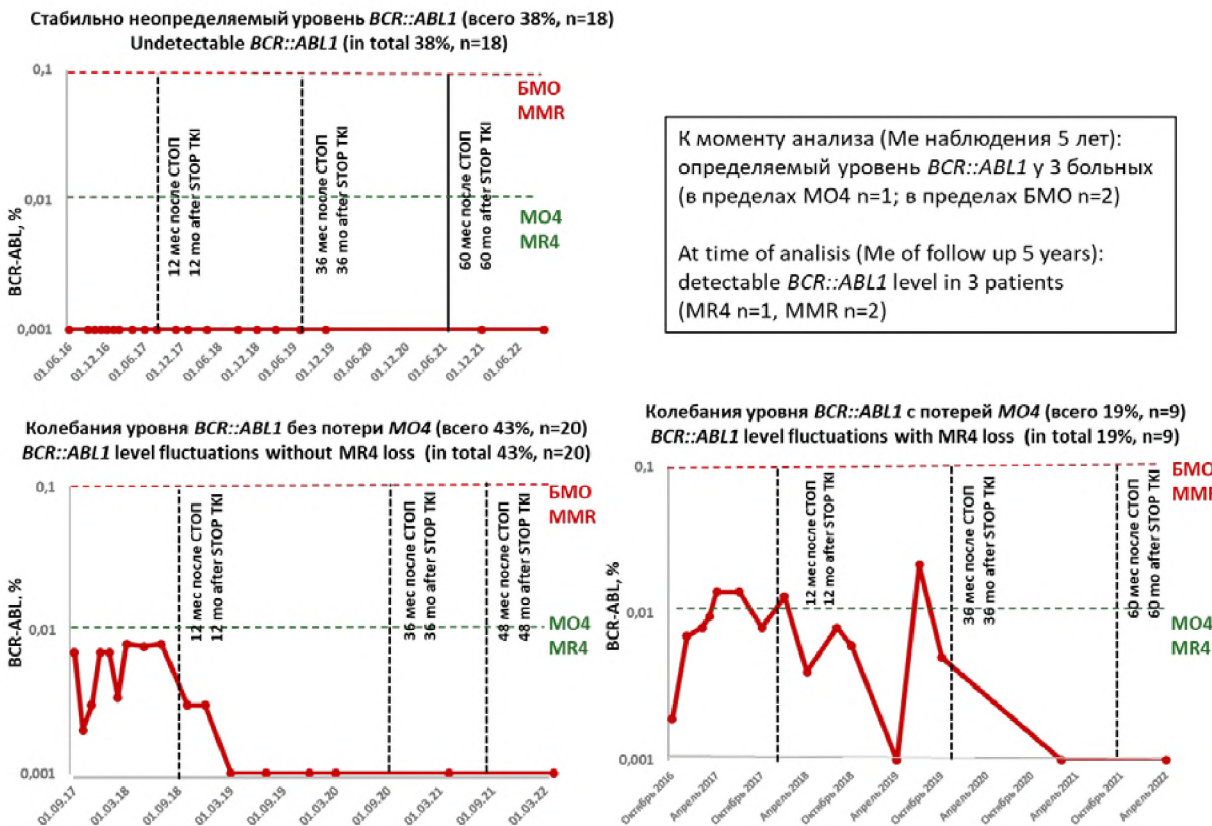
(рис. 3). Медиана времени до восстановления БМО составила 4 мес. (1–13 мес.). Медиана времени до восстановления МО4 была 5 мес. (3–35 мес.). У 5 больных, у которых был поздний возврат к терапии, медиана времени до восстановления БМО и МО4 составила 3 (3–4) и 6 (3–10) мес. соответственно.

В группе больных, сохранивших РБЛ к моменту анализа ( $n = 47$ ), отмечено несколько вариантов динамики



**Рисунок 3.** Вероятность восстановления БМО и глубокого МО4 у 50 больных ХМЛ, возобновивших терапию ИТК вследствие молекулярного рецидива (БМО — большой молекулярный ответ; МО4 — глубокий молекулярный ответ МО4; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ХМЛ — хронический миелолейкоз; мес. — месяцы)

**Figure 3.** Probability of MMR and MR4 regaining after TKIs therapy resuming in 50 CML patients with molecular relapse (MMR — major molecular response; MR4 — deep molecular response MR4; TKIs — tyrosine kinase inhibitors; CML — chronic myeloid leukemia; mo — months)



**Рисунок 4.** Динамика уровня  $BCR::ABL1$  у больных, сохраняющих ремиссию после отмены ИТК в проспективной группе ( $n = 47$ ): клинические примеры уровня  $BCR::ABL1$  у отдельных больных (БМО — большой молекулярный ответ; МО4 — глубокий молекулярный ответ МО4; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; мес. — месяцы; Me — медиана)

**Figure 4.**  $BCR::ABL1$  level fluctuations in prospective group of patients in TFR ( $n = 47$ ): clinical cases (MMR — major molecular response; MR4 — deep molecular response MR4, MR4.5 — deep molecular response MR4.5; TKIs — tyrosine kinase inhibitors; mo — months; Me — median)

уровня *BCR::ABL1* после отмены ИТК: 1) у 38 % ( $n = 18$ ) больных весь период в РБЛ регистрировали стабильно неопределяемый уровень *BCR::ABL1*; 2) у 43 % ( $n = 20$ ) больных были колебания уровня *BCR::ABL1* в пределах глубокого МО4; 3) у 19 % ( $n = 9$ ) больных — колебания уровня *BCR::ABL1* с потерей глубокого МО4 в пределах БМО (рис. 4).

На момент анализа при медиане наблюдения 64 месяца (51–86 месяцев) только у 6 % ( $n = 3$ ) больных, сохранявших ремиссию, персистировал определяемый уровень *BCR::ABL1* в пределах глубокого МО4 ( $n = 1$ ) и БМО ( $n = 2$ ). У 94 % ( $n = 44$ ) экспрессия *BCR::ABL1* не выявлялась.

В исследуемой когорте больных отмечено, что потеря МО4 в большинстве случаев впоследствии приводила к развитию молекулярного рецидива, однако у части больных после потери МО4 сохранялся БМО.

Для того чтобы определить вероятность потери БМО после утраты глубокого МО, проведен анализ выживаемости без молекулярного рецидива от момента впервые зарегистрированной потери МО4.

У 38 (42 %) из 90 больных (исключая больных с повторной попыткой прекращения терапии) была зафиксирована потеря МО4 (уровень транскрипта *BCR::ABL1* в пределах 0,01–0,1 %) в период наблюдения без терапии. У 29 (76 %) из 38 больных впоследствии произошла потеря БМО, у 9 (24 %) больных сохранялся БМО, и они продолжали наблюдаться без терапии.

Выживаемость без потери БМО от момента потери МО4 составила 26 % ко 2-му году и 24 % к 5-му году наблюдения без терапии (рис. 5А). Однако эта группа больных оказалась неоднородна с точки зрения сроков, на которых произошла потеря МО4. Выполнен сравнительный анализ выживаемости без потери БМО в группах больных с потерей МО4 на сроках

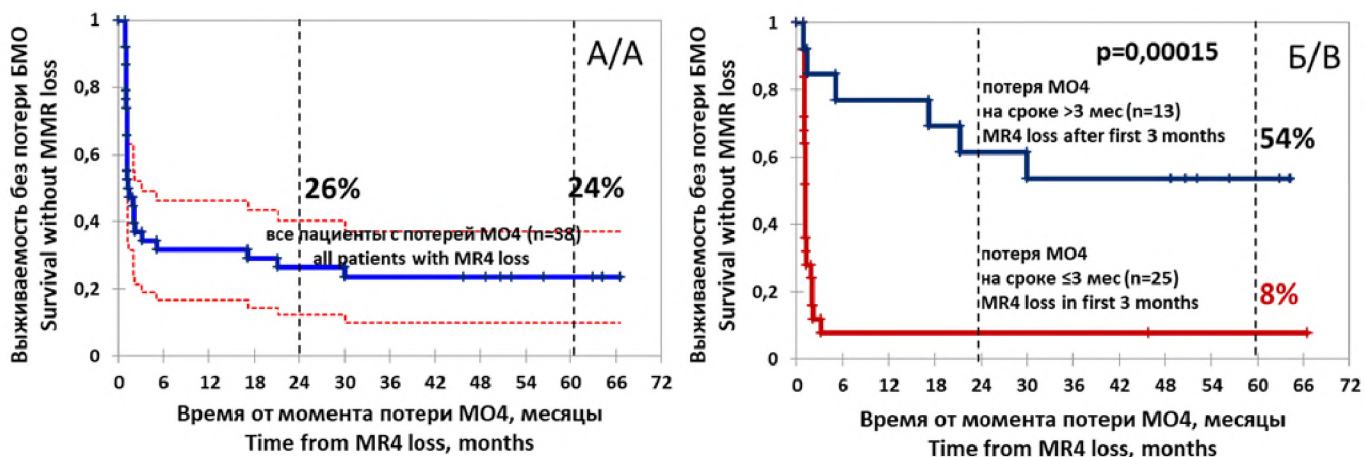
$\leq 3$  мес. ( $n = 25$ ) и  $> 3$  мес. ( $n = 13$ ) после отмены ИТК. Выживаемость без потери БМО к 5-му году наблюдения без терапии в группе больных с потерей МО4 на сроках  $> 3$  мес. оказалась сопоставима с таковой в общей группе больных, прекративших лечение, и составила 54 % против 8 % в группе больных с потерей МО4 на сроках  $\leq 3$  мес. ( $p = 0,00015$ ; рис. 5Б).

Шесть (16 %) из 38 больных с потерей МО4 после отмены терапии имели исходную глубину ответа МО4 на момент отмены лечения. У всех 6 больных потеря МО4 зафиксирована в первые 3 мес. наблюдения без терапии, а впоследствии произошла потеря БМО.

## Обсуждение

Исследование RU-SKI является первым в России проспективным исследованием по изучению отмены терапии ИТК у больных ХМЛ. В предыдущих публикациях [20, 21] были подведены итоги трехлетнего наблюдения больных без лечения, а также описаны факторы сохранения РБЛ. После завершения исследования наблюдение этой группы больных продолжилось. В данной публикации представлены обновленные результаты РБЛ на длительных сроках после отмены ИТК. Особый интерес представляла информация о поздних молекулярных рецидивах, а также о поведении опухолевого клона после отмены лечения.

При медиане наблюдения после отмены терапии 64 мес. выживаемость без потери БМО к 5-му году составила 46 %. В настоящее время сведения об отдаленных результатах наблюдения в РБЛ ограничены. В исследованиях по отмене иматиниба STIM1 [23] и TWISTER [24] описывалась 5-летняя выживаемость без молекулярного рецидива 38 и 45 % соответственно. Однако критерием молекулярного рецидива в этих исследованиях являлась потеря только



**Рисунок 5.** Выживаемость без потери БМО от момента потери МО4 у больных ХМЛ в период наблюдения без терапии ИТК: А — все больные ( $n = 38$ ), Б — больные с потерей МО на сроках  $> 3$  мес. ( $n = 13$ ) и  $\leq 3$  мес. ( $n = 25$ ) (БМО — большой молекулярный ответ, МО4 — глубокий молекулярный ответ МО4; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ)

**Figure 5.** Survival without loss of MMR from MR4 loss in CML patients after TKI discontinuation: А — in all patients, Б — in patients with MR4 loss in the first 3 months ( $n = 25$ ) and after first 3 months ( $n = 13$ ) (MMR — major molecular response; MR4 — deep molecular response MR4; CML — chronic myeloid leukemia; TKIs — tyrosine kinase inhibitors)



МОБ-негативности, а не потеря БМО. Ранее в отечественной работе сообщалось о 3-летней выживаемости без молекулярного рецидива, составившей 51 % [20]. Результаты этого исследования сопоставимы с данными многих других исследований [10, 15–17, 25], в частности, в многоцентровом международном исследовании EURO-SKI выживаемость без потери БМО к 3-му году без терапии составляла 48 % [26].

По полученным в настоящем исследовании данным, 87 % молекулярных рецидивов возникли в течение первых 6 мес. после отмены ИТК [20, 21]. В период после 6 мес. и до 3 лет наблюдения без терапии доля молекулярных рецидивов в настоящем исследовании значительно меньше — 13 % от всех случаев. Подобные результаты описывались авторами в исследовании EURO-SKI — 15 % рецидивов с 7-го по 36-й мес. наблюдения в РБЛ [26]. По данным метаанализа 29 исследований РБЛ, вероятность молекулярного рецидива составляла 35 %, 8 % и 6 % в периоды 0–6, 6–12 и 12–24 месяца наблюдения после отмены ИТК соответственно [27]. Таким образом, вероятность потери БМО уменьшается со временем, в течение которого больной находится без терапии.

В настоящее время имеются единичные публикации о частоте развития поздних рецидивов. В настоящем исследовании после 3 лет наблюдения всего у 4 % больных выявлен молекулярный рецидив, наиболее поздний срок потери БМО — 57 мес. после отмены ИТК (между 4-м и 5-м годами наблюдения в РБЛ). Схожие результаты ранее описывались в исследованиях A-STIM [28] и AFTER-SKI [29] для периода с 3-го по 6-й годы наблюдения в РБЛ: 4,7 и 5,3 % молекулярных рецидивов соответственно. Согласно данным метаанализа исследований РБЛ [27], всего 1,6 % рецидивов зафиксированы с 24-й по 52-й мес. наблюдения без терапии, при этом только 8 исследований из 29 включенных в анализ публиковали данные о поздних рецидивах.

В группе больных, у которых была повторная попытка отмены терапии ( $n = 8$ ), в настоящем исследовании выживаемость без потери БМО была в 4 раза ниже, чем у больных, у которых была первая отмена терапии: 12,5 % против 53 %. Ранее французской группой исследователей были описаны результаты исследования RE-STIM [30], в которое включили больных, у которых была зарегистрирована неудача при первой попытке отмены ИТК после участия в различных клинических исследованиях (STIM, A-STIM, EURO-SKI). Вероятность повторного сохранения РБЛ составила 35 % через 3 года наблюдения; однако критерии молекулярного рецидива при первой попытке РБЛ различались: в одних исследованиях такими критериями были потеря неопределяемого МО4,5, в других — потеря БМО. При этом у всех больных, потерявших БМО к 3 мес. первого периода наблюдения без тера-

пии, при повторной отмене также развился молекулярный рецидив [30].

Авторы метаанализа также сообщают, что вероятность развития молекулярного рецидива после повторной отмены терапии выше, чем после первой отмены. Этот показатель составил 48 %, 27 % и 12 % для сроков 0–6, 6–12, 12–18 мес. после прекращения лечения соответственно [27]. При этом количество исследований повторной отмены ИТК, включенных в анализ, было небольшим.

Вероятно, молекулярный рецидив (потеря БМО) после отмены терапии является негативным фактором для успешного повторного наблюдения в РБЛ. Возможность повторной отмены терапии остается спорным вопросом и требует дальнейшего изучения на больших когортах больных.

Важным показателем безопасности отмены лечения больных ХМЛ и сохранения чувствительности лейкозных клеток к предыдущей терапии являлось восстановление как БМО, так и глубокого МО4 у всех больных, возобновивших лечение вследствие молекулярного рецидива (медианы сроков восстановления БМО и МО4 составили 4 и 5 мес. соответственно). По данным метаанализа, включившего более 3000 больных ХМЛ, глубокий МО был восстановлен у 90 % больных с молекулярным рецидивом после возврата к терапии ИТК, медиана восстановления составила менее 6 мес. [27].

В условиях проспективного исследования RU-SKI у 90 % больных ХМЛ удалось возобновить терапию в срок менее 30 дней после потери БМО. У 5 (10 %) больных была задержка возврата терапии, которая, однако, не привела к прогрессии заболевания и не препятствовала восстановлению БМО и глубокого МО во всех случаях. По данным наблюдения в РБЛ больных вне проспективного протокола («историческая группа»), задержка возобновления лечения была констатирована у 25 % больных, при этом у 2,8 % отмечена потеря гематологического ответа [31]. Таким образом, своевременное возобновление лечения, наряду с регулярным молекулярным мониторингом, является обязательным условием безопасного наблюдения в РБЛ.

В некоторых исследованиях, в которых изучались последствия отмены терапии ИТК, потерю глубокого МО4 рассматривали как критерий молекулярного рецидива [32–34]. В когорте больных, включенных в настоящее исследование, выявили потерю МО4 после отмены терапии у 38 (42 %) из 90 больных. Была проанализирована взаимосвязь потери МО4 с вероятностью дальнейшей потери БМО. В 29 (76 %) из 38 случаев вслед за потерей глубокого МО следовала потеря БМО, что явилось показанием к возобновлению терапии, однако у четверти больных потеря МО4 не привела к молекулярному рецидиву. Играл роль также срок наблюдения после отмены ИТК, на котором произошла потеря МО4: поте-



ря МО4 в течение первых 3 мес. после отмены терапии ассоциировалась с крайне низкой вероятностью сохранения БМО в дальнейшем (8 %); в то время как при потере МО4 на более поздних сроках у половины больных сохранялась молекулярная ремиссия.

Ранее сообщалось о достоверно меньшей вероятности поддержания РБЛ у больных с потерей МО4,5 [11] и неопределяемого уровня ответа [30] к 3-му месяцу наблюдения без терапии, однако имеется единственная публикация о значении потери МО4. В исследовании AFTER-SKI сообщалось, что молекулярный статус больных в точке исследования спустя 36 месяцев после отмены имел высокую прогностическую значимость для последующего рецидива: только у 1 (1 %) из 98 больных, сохранявших МО4 в этой точке, в дальнейшем был потерян БМО, в то время как у 11 (85 %) из 13 больных, потерявших МО4, был потерян и БМО при последующем наблюдении [29].

На предыдущем этапе исследования выявлено, что у больных с глубиной ответа МО4 перед отменой терапии была больше вероятность потери БМО в процессе наблюдения без лечения по сравнению с больными, имевшими изначально МО4,5 [21]. У всех больных, с исходным ответом МО4 и потерявших глубокий МО в процессе наблюдения без терапии (60 % или у 6 из 10), произошел молекулярный рецидив на ранних сроках после отмены (менее 3 мес.).

Ранее в исследованиях A-STIM, и STOP 2G-ТКИ было показано, что у 19–31 % больных, сохранявших БМО, обнаруживали «флуктуации» уровня *BCR::ABL1*, не приводившие к развитию молекулярного рецидива [14, 21]. Термином «флуктуация» обозначали детектируемый методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) уровень *BCR::ABL1* в двух и более последовательных молекулярных анализах. В исследовании AFTER-SKI на отдаленных сроках наблюдения (3–6 лет) после отмены терапии ИТК флуктуации уровня *BCR::ABL1* выявляли у 26 % больных, в то время как стабильно неопределяемый уровень *BCR::ABL1* и единичные колебания определяли у 54 и 20 % больных в РБЛ соответственно [29].

В настоящем исследовании к 5-му году после отмены ИТК только у 6 % больных отмечался определяемый уровень *BCR::ABL1* в пределах БМО. У большинства больных, сохранявших ремиссию к этому сроку, колебания наблюдались на более ранних этапах, а у трети больных весь период наблюдения без лечения поддерживался стабильно неопределяемый уровень *BCR::ABL1*. Таким образом, анализ динамики молекулярного ответа после отмены ИТК выявил, что длительное сохранение РБЛ возможно при персистенции МОБ, в том числе и при отсутствии глубокого МО4.

Ранее описывалось, что у больных с неопределяемым при ОТ-ПЦР уровнем транскрипта *BCR::ABL1*

после отмены иматиниба методом ДНК-ПЦР выявляли *BCR::ABL1*-позитивные клетки [35]. Таким образом, успешное прекращение терапии не связано с полной элиминацией лейкозного клона. Существуют механизмы контроля пролиферации опухолевых клеток, не зависящие от *BCR::ABL1*-киназной активности.

Вероятно, среди предполагаемых механизмов контроля МОБ после отмены ИТК сложно выявить какой-либо наиболее важный. По-видимому, решающим является комплекс взаимодействия различных факторов, которые продолжают быть предметом изучения на настоящий момент. На сегодняшний день основные гипотезы таких механизмов включают: изменение свойств остаточных лейкозных стволовых клеток (ЛСК), влияние микроокружения, иммунологический контроль, *BCR::ABL1*-независимые генетические механизмы.

Высказывались предположения о том, что ЛСК, которые сохранились при длительной терапии ИТК, могут быть функционально неполноценными и со временем теряют конкурентную способность к пролиферации [36, 37]. В результате преимущество после отмены терапии получают клетки нормального гемопоэза, вероятно, подавляемые в процессе терапии ИТК.

При изучении взаимодействия ЛСК со стромальным микроокружением костного мозга в ряде исследований было установлено, что ЛСК при миелопролиферативных заболеваниях, включая ХМЛ, способны «перепрограммировать» микроокружение стромы для поддержания своего роста [38]. Предположительно, в процессе терапии после редукции лейкозного клона, клетки микроокружения восстанавливают свои свойства, необходимые для поддержания нормальных гемопоэтических клеток [39].

В некоторых исследованиях обнаружено увеличение количества или естественных киллеров (НК-клетки от natural killer), или их функциональных субпопуляций у больных, у которых сохранялась ремиссия без лечения, по сравнению с теми, у которых произошел молекулярный рецидив [40, 41]. Вероятно, в патологический процесс при ХМЛ также вовлекаются различные иммунологические эффекторы, такие как цитотоксические Т-лимфоциты и плазматоцитоподобные дендритные клетки [42, 43].

Работы, посвященные *BCR::ABL1*-независимым генетическим механизмам поддержания РБЛ, немногочисленны и исследуют изменения экспрессии интерферон-регулирующих генов, роль гаплотипов KIR (killer immunoglobulin-like receptor), изменение длины теломер [44–46]. Новые возможности в поиске прогностически значимых для сохранения РБЛ генетических маркеров могло бы открыть применение секвенирования следующего поколения (next generation sequence, NGS). Исследования в этой области продолжаются [47].

Таким образом, практической задачей настоящей работы явилось определение оптимальных сроков молекулярного мониторинга на поздних сроках наблюдения без терапии. Вопрос остается нерешенным, и единых рекомендаций на данный момент не разработано. С одной стороны, частота молекулярных рецидивов после 3 лет крайне мала, однако их возможность не исключается на любом сроке после отмены лечения, что определяет необходимость продолжения регулярного молекулярного мониторинга в течение всего периода наблюдения без терапии. С другой стороны, у части больных сохраняются колебания уровня *BCR::ABL1*, в том числе и с потерей МО4. Практическим решением может стать оптимизация сроков молекулярных анализов с учетом статуса МОБ. Больным с отсутствием глубокого МО4 необходимо продолжать контроль 1 раз в 3 месяца, в то время как у больных со стабильно

неопределяемым уровнем *BCR::ABL1* допустим более редкий мониторинг — 2 раза в год.

Еще одним спорным моментом является глубина ответа, при которой возможна отмена терапии: МО4 или МО4,5. В рекомендациях ELN допустима отмена у больных с МО4 [5]. Наличие МО4 перед отменой является негативным фактором сохранения РБЛ, и у больных с глубиной ответа МО4 отмена терапии нецелесообразна [24].

Опция наблюдения больных ХМЛ без терапии уже включена в российские и международные клинические рекомендации и широко применяется в клинической практике. Тем не менее некоторые вопросы, касающиеся РБЛ, все еще являются предметом исследования, что определяет важность долгосрочного наблюдения больных, участвующих в исследованиях по отмене терапии.

## Литература

- Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F., et al. Long term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2017; 376(10): 917–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
- Bower H., Björkholm M., Dickman P.W., et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol.* 2016; 34(24): 2851–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
- Williams L.A., Garcia Gonzalez A.G., Ault P., et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2013; 122(5): 641–7. DOI: 10.1182/blood-2013-01-477687.
- Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic. *Leukemia.* 2020; 34(3): 966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
- 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): 1300–10. DOI: 10.3109/10428194.2015.1091929.
- Ионова Т.И., Булиева Н.Б., Виноградова О.Ю. и др. Дазатиниб в первой и второй линиях терапии хронического миелолейкоза: эффективность и безопасность и качество жизни пациентов. *Клиническая онкогематология.* 2017; 10(2): 206–17. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-206-217.
- Cross N. Standardisation of molecular monitoring for chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009; 22(3): 355–65. DOI: 10.1016/j.beha.2009.04.001.
- Rea D., Cayuela J.M. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2018; 108(4): 355–64. DOI: 10.1007/s12185-017-2295-0.
- Петрова А.Н., Челышева Е.Ю., Туркина А.Г. Ремиссия без лечения у больных хроническим миелолейкозом: обзор литературы. *Онкогематология.* 2019; 14(3): 12–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-12-22.
- Rousselot P., Charbonnier A., Cony-Makhoul P., et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol.* 2014; 32(5): 424–30. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5797.
- Saussele S., Richter J., Guilhot J., et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): A prespecified interim

## References

- Hochhaus A., Larson R.A., Guilhot F., et al. Long term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2017; 376(10): 917–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
- Bower H., Björkholm M., Dickman P.W., et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol.* 2016; 34(24): 2851–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
- Williams L.A., Garcia Gonzalez A.G., Ault P., et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2013; 122(5): 641–7. DOI: 10.1182/blood-2013-01-477687.
- Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic. *Leukemia.* 2020; 34(3): 966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
- 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): 1300–10. DOI: 10.3109/10428194.2015.1091929.
- Ionova T.I., Bulieva N.B., Vinogradova O.Yu., et al. Dasatinib in first and second-line therapy of chronic myeloid leukemia: Efficacy, safety and quality of life. *Clinical oncohematology.* 2017; 10(2): 206–17. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-206-217. (In Russian).
- Cross N. Standardisation of molecular monitoring for chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009; 22(3): 355–65. DOI: 10.1016/j.beha.2009.04.001.
- Rea D., Cayuela J.M. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2018; 108(4): 355–64. DOI: 10.1007/s12185-017-2295-0.
- Petrova A.N., Chelysheva E.Yu., Turkina A.G. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: literature review. *Onkogematologiya.* 2019; 14(3): 12–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-12-22. (In Russian).
- Rousselot P., Charbonnier A., Cony-Makhoul P., et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol.* 2014; 32(5): 424–30. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5797.
- Saussele S., Richter J., Guilhot J., et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): A prespecified interim

- analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(6): 747–57. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
12. Hughes T.P., Ross D.M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood.* 2016; 128(1): 17–23. DOI: 10.1182/blood-2016-01-694265.
13. Чельшева Е.Ю., Лазарева О.В., Туркина А.Г. и др. Возможность наблюдения в ремиссии без лечения больных хроническим миелолейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом по данным российской части международного многоцентрового популяционного исследования EUTOS PBS. *Гематология и трансфузиология.* 2022; 67(3): 351–66. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-351-366.
14. Mahon F-X, Réa D., Guilhot J., et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: The prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(11): 1029–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
15. Ross D.M., Masszi T., Gómez Casares M.T., et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018; 144(5): 945–54. DOI: 10.1007/s00432-018-2604-x.
16. Rea D., Nicolini F.E., Tulliez M., et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: Interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood.* 2017; 129(7): 846–54. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742205.
17. Shah N.P., García-Gutiérrez V., Jiménez-Velasco A., et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: The DASFREE study. *Leuk Lymphoma.* 2020; 61(3): 650–9. DOI: 10.1080/10428194.2019.1675879.
18. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелоидного лейкоза. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/120>.
19. Shah N.P. NCCN guidelines updates: Discontinuing TKI therapy in the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17(5.5): 611–3. DOI: 10.6004/jnccn.2019.5013.
20. Туркина А.Г., Петрова А.Н., Чельшева Е.Ю. и др. Результаты проспективного исследования по наблюдению больных хроническим миелолейкозом после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Гематология и трансфузиология.* 2020; 65(4): 370–85. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-370-385.
21. Шухов О.А., Петрова А.Н., Чельшева Е.Ю. и др. Факторы сохранения молекулярной ремиссии после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хроническим миелолейкозом: результаты нерандомизированного проспективного клинического исследования. *Клиническая онкогематология.* 2021; 14(1): 1–12. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-1-12.
22. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984; 63(4): 789–99.
23. Etienne G., Guilhot J., Rea D., et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2017; 35(3): 298–305. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2914.
24. Ross D.M., Pagani I.S., Shanmuganathan N., et al. Long-term treatment-free remission of chronic myeloid leukemia with falling levels of residual leukemic cells. *Leukemia.* 2018; 32(12): 2572–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0264-0.
25. Zang D.Y., Lee W.S., Mun Y.C., et al. Long-term follow-up after treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia: The Korean Imatinib Discontinuation (KID) study. *Blood.* 2018; 132(S1): 4252. DOI: 10.1182/blood-2018-99-118026.
26. Mahon F.X., Richter J., Hochhaus A., et al. Final analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor trial in chronic myeloid leukemia: The EURO-SKI study. *Blood.* 2021; 138(S1): 633. DOI: 10.1182/blood-2021-148369.
- analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(6): 747–57. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
12. Hughes T.P., Ross D.M. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood.* 2016; 128(1): 17–23. DOI: 10.1182/blood-2016-01-694265.
13. Chelysheva E.Yu., Lazareva O.V., Turkina A.G., et al. Observation in a treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients with a stable deep molecular response in the Russian portion of the international multicenter population based study EUTOS PBS. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2022; 67(3): 351–66. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-351-366. (In Russian).
14. Mahon F-X, Réa D., Guilhot J., et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: The prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(11): 1029–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
15. Ross D.M., Masszi T., Gómez Casares M.T., et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018; 144(5): 945–54. DOI: 10.1007/s00432-018-2604-x.
16. Rea D., Nicolini F.E., Tulliez M., et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: Interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood.* 2017; 129(7): 846–54. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742205.
17. Shah N.P., García-Gutiérrez V., Jiménez-Velasco A., et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: The DASFREE study. *Leuk Lymphoma.* 2020; 61(3): 650–9. DOI: 10.1080/10428194.2019.1675879.
18. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. The Ministry of Health of Russia. 2020. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/120>. (In Russian).
19. Shah N.P. NCCN guidelines updates: Discontinuing TKI therapy in the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17(5.5): 611–3. DOI: 10.6004/jnccn.2019.5013.
20. Turkina A.G., Petrova A.N., Chelysheva E.Yu., et al. A prospective study of the monitoring of patients with chronic myeloid leukemia upon withdrawal of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2020; 65(4): 370–85. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-370-385. (In Russian).
21. Shukhov O.A., Petrova A.N., Chelysheva E.Yu., et al. Factors for sustaining molecular remission after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors therapy in chronic myeloid leukemia: Results of non-randomized prospective clinical trial. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2021; 14(1): 1–12. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-1-12. (In Russian).
22. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984; 63(4): 789–99.
23. Etienne G., Guilhot J., Rea D., et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2017; 35(3): 298–305. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2914.
24. Ross D.M., Pagani I.S., Shanmuganathan N., et al. Long-term treatment-free remission of chronic myeloid leukemia with falling levels of residual leukemic cells. *Leukemia.* 2018; 32(12): 2572–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0264-0.
25. Zang D.Y., Lee W.S., Mun Y.C., et al. Long-term follow-up after treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia: The Korean Imatinib Discontinuation (KID) study. *Blood.* 2018; 132(S1): 4252. DOI: 10.1182/blood-2018-99-118026.
26. Mahon F.X., Richter J., Hochhaus A., et al. Final analysis of a Pan European STOP Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in chronic myeloid leukemia: The EURO-SKI study. *Blood.* 2021; 138(S1): 633. DOI: 10.1182/blood-2021-148369.

27. Dulucq S, Astrugue C, Etienne G, et al. Risk of molecular recurrence after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients: A systematic review of literature with a meta-analysis of studies over the last ten years. *Br J Haematol.* 2020; 189(3): 452–68. DOI: 10.1111/bjh.16408.
28. Rousselot P, Loiseau C, Delord M, et al. Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. *Blood Adv.* 2020; 4(13): 3034–40. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001772.
29. Richter J, Lübking A, Söderlund S, et al. Molecular status 36 months after TKI discontinuation in CML is highly predictive for subsequent loss of MMR — final report from AFTER-SKI. *Leukemia.* 2021; 35(8): 2416–8. DOI: 10.1038/s41375-021-01173-w.
30. Legros L, Nicolini F.E., Etienne G, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2017; 123(22): 4403–10. DOI: 10.1002/cncr.30885.
31. Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Шуваяев В.А. и др. Результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Терапевтический архив.* 2017; 89(12): 86–96. DOI: 10.17116/terarkh2017891286-96 45.
32. Kimura S, Imagawa J, Murai K, et al. Treatment-free remission after first-line dasatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (first-line DADI trial): A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020; 7(3): e218–25. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30235-2.
33. Okada M., Imagawa J., Tanaka H., et al. Final 3-year results of the dasatinib discontinuation trial in patients with chronic myeloid leukemia who received dasatinib as a second-line treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 18(5): 353–60. DOI: 10.1016/j.clml.2018.03.004.
34. Mahon F.X., Boquimpani C., Takahashi N., et al. ENESTop 192-weeks results: Treatment-free remission (TFR) in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after stopping second-line nilotinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019; 19(S1): 288–9. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.7005.
35. Ross D.M., Branford S., Seymour J.F., et al. Patients with chronic myeloid leukaemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukaemia by DNA PCR. *Leukemia.* 2010; 24(10): 1719–24. DOI: 10.1038/leu.2010.185.
36. Ross D., Hughes T.P., Melo J.V. Do we have to kill the last CML cell? *Leukemia.* 2011; 25(2): 193–200. DOI: 10.1038/leu.2010.197.
37. Mahon F.X., Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: The new goal of therapy? *Clin Cancer Res.* 2014; 20(2): 310–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1988.
38. Schepers K., Pietras E.M., Reynaud D., et al. Myeloproliferative neoplasia remodels the endosteal bone marrow niche into a self-reinforcing leukemic niche. *Cell Stem Cell.* 2013; 13(3): 285–99. DOI: 10.1016/j.stem.2013.06.009.
39. Laneuville P. When to stop tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2018; 19(3): 15. DOI: 10.1007/s11864-018-0532-2.
40. Ilander M., Olsson-Strömberg U., Schlums H., et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2017; 31(5): 1108–16. DOI: 10.1038/leu.2016.360.
41. Rea D., Henry G., Khaznadar Z., et al. Natural killer-cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia: The IMMUNOSTIM study. *Haematologica.* 2017; 102(8): 1368–77. DOI: 10.3324/haematol.2017.165001.
42. Mollidrem J.J., Lee P.P., Wang C., et al. Evidence that specific T lymphocytes may participate in the elimination of chronic myelogenous leukemia. *Nat Med.* 2000; 6(9): 1018–23. DOI: 10.1038/79526.
27. Dulucq S, Astrugue C, Etienne G, et al. Risk of molecular recurrence after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients: A systematic review of literature with a meta-analysis of studies over the last ten years. *Br J Haematol.* 2020; 189(3): 452–68. DOI: 10.1111/bjh.16408.
28. Rousselot P, Loiseau C, Delord M, et al. Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. *Blood Adv.* 2020; 4(13): 3034–40. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001772.
29. Richter J, Lübking A, Söderlund S, et al. Molecular status 36 months after TKI discontinuation in CML is highly predictive for subsequent loss of MMR — final report from AFTER-SKI. *Leukemia.* 2021; 35(8): 2416–8. DOI: 10.1038/s41375-021-01173-w.
30. Legros L, Nicolini F.E., Etienne G, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2017; 123(22): 4403–10. DOI: 10.1002/cncr.30885.
31. Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Шуваяев В.А., 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. DOI: 10.17116/terarkh2017891286-96. (In Russian).
32. Kimura S, Imagawa J, Murai K, et al. Treatment-free remission after first-line dasatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (first-line DADI trial): A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020; 7(3): e218–25. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30235-2.
33. Okada M., Imagawa J., Tanaka H., et al. Final 3-year results of the dasatinib discontinuation trial in patients with chronic myeloid leukemia who received dasatinib as a second-line treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 18(5): 353–60. DOI: 10.1016/j.clml.2018.03.004.
34. Mahon F.X., Boquimpani C., Takahashi N., et al. ENESTop 192-weeks results: Treatment-free remission (TFR) in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after stopping second-line nilotinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019; 19(S1): 288–9. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.7005.
35. Ross D.M., Branford S., Seymour J.F., et al. Patients with chronic myeloid leukaemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukaemia by DNA PCR. *Leukemia.* 2010; 24(10): 1719–24. DOI: 10.1038/leu.2010.185.
36. Ross D., Hughes T.P., Melo J.V. Do we have to kill the last CML cell? *Leukemia.* 2011; 25(2): 193–200. DOI: 10.1038/leu.2010.197.
37. Mahon F.X., Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: The new goal of therapy? *Clin Cancer Res.* 2014; 20(2): 310–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1988.
38. Schepers K., Pietras E.M., Reynaud D., et al. Myeloproliferative neoplasia remodels the endosteal bone marrow niche into a self-reinforcing leukemic niche. *Cell Stem Cell.* 2013; 13(3): 285–99. DOI: 10.1016/j.stem.2013.06.009.
39. Laneuville P. When to stop tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2018; 19(3): 15. DOI: 10.1007/s11864-018-0532-2.
40. Ilander M., Olsson-Strömberg U., Schlums H., et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2017; 31(5): 1108–16. DOI: 10.1038/leu.2016.360.
41. Rea D., Henry G., Khaznadar Z., et al. Natural killer-cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia: The IMMUNOSTIM study. *Haematologica.* 2017; 102(8): 1368–77. DOI: 10.3324/haematol.2017.165001.
42. Mollidrem J.J., Lee P.P., Wang C., et al. Evidence that specific T lymphocytes may participate in the elimination of chronic myelogenous leukemia. *Nat Med.* 2000; 6(9): 1018–23. DOI: 10.1038/79526.



43. Schütz C., Inselmann S., Saussele S., et al. Expression of the CTLA-4 ligand CD86 on plasmacytoid dendritic cells (pDC) predicts risk of disease recurrence after treatment discontinuation in CML. *Leukemia*. 2017; 31(4): 829–36. DOI: 10.1038/leu.2017.9.
44. Schmidt M., Hochhaus A., König-Merediz S.A., et al. Expression of interferon regulatory factor 4 in chronic myeloid leukemia: Correlation with response to interferon alfa therapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18(19): 3331–8. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.19.3331.
45. La Nasa G., Caocci G., Littera R., et al. Homozygosity for killer immunoglobulin-like receptor haplotype A predicts complete molecular response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients. *Exp Hematol*. 2013; 41(5): 424–31. DOI: 10.1016/j.exphem.2013.01.008.
46. Caocci G., Greco M., Delogu G., et al. Telomere length shortening is associated with treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients. *J Hematol Oncol*. 2016; 9(1): 63. DOI: 10.1186/s13045-016-0293-y.
47. Смирнихина С.А., Лавров А.В., Адилгереева Э.П. и др. Клиническое значение полноэкзомных исследований миелоидных опухолей методом секвенирования следующего поколения. *Клиническая онкогематология*. 2013; 6(1): 11–9.
43. Schütz C., Inselmann S., Saussele S., et al. Expression of the CTLA-4 ligand CD86 on plasmacytoid dendritic cells (pDC) predicts risk of disease recurrence after treatment discontinuation in CML. *Leukemia*. 2017; 31(4): 829–36. DOI: 10.1038/leu.2017.9.
44. Schmidt M., Hochhaus A., König-Merediz S.A., et al. Expression of interferon regulatory factor 4 in chronic myeloid leukemia: correlation with response to interferon alfa therapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18(19): 3331–8. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.19.3331.
45. La Nasa G., Caocci G., Littera R., et al. Homozygosity for killer immunoglobulin-like receptor haplotype A predicts complete molecular response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients. *Exp Hematol*. 2013; 41(5): 424–31. DOI: 10.1016/j.exphem.2013.01.008.
46. Caocci G., Greco M., Delogu G., et al. Telomere length shortening is associated with treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients. *J Hematol Oncol*. 2016; 9(1): 63. DOI: 10.1186/s13045-016-0293-y.
47. Smirnikhina S.A., Lavrov A.V., Adilgereeva E.P., et al. Clinical significance of the whole exome studies in myeloid neoplasms using next-generation sequencing. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013; 6(1): 11–9. (In Russian).

### Информация об авторах

**Петрова Анна Николаевна\***, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ap996@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5730-2593>

**Челышева Екатерина Юрьевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: denve@bk.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

**Немченко Ирина Семеновна**, кандидат медицинских наук, гематолог научно-клинического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: isn1965@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>

**Быкова Анастасия Витальевна**, гематолог научно-клинического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ivlutaya@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

**Гурьянова Марина Анатольевна**, гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-389X>

### Information about the authors

**Anna N. Petrova\***, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Diagnostics and Treatment of Hematology Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: ap996@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5730-2593>

**Ekaterina Yu. Chelysheva**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Diagnostics and Treatment of Hematology Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: denve@bk.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

**Irina S. Nemchenko**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Scientific Clinical Department of Hematology of Myeloproliferative Disorders, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: isn1965@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9178-1428>

**Anastasiya V. Bykova**, Hematologist of the Scientific Clinical Department of Hematology of Myeloproliferative Disorders, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: ivlutaya@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8316>

**Margarita A. Gurianova**, Hematologist of the Department of Chemotherapy of Hematological Disorders, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-389X>

**Кузьмина Елена Андреевна**, аспирант, гематолог научно-клинического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: 111ekuzmina@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9181-6050>

**Цыба Николай Николаевич**, доктор медицинских наук, аналитик отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: tsyba2007@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>

**Кохно Алина Владимировна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделом диагностики и лечения гематологических заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: kohno.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

**Туркина Анна Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отделения гематологии миелопролиферативных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: turkianna@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

\* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 20.12.2022

Принята в печать: 20.03.2023

**Elena A. Kuzmina**, Postgraduate, Hematologist of the Scientific Clinical Department of Hematology of Myeloproliferative Disorders, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: 111ekuzmina@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9181-6050>

**Nikolay N. Tsyba**, Dr. Sci. (Med.), Analyst at the Department of Diagnostics and Treatment of Hematology Diseases, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: tsyba2007@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>

**Alina V. Kohnno**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostics and Treatment of Hematology Diseases, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: kohno.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

**Anna G. Turkina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Clinical Department of Hematology of Myeloproliferative Disorders, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: turkianna@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

\* Corresponding author

Received 20.12.2022

Accepted 20.03.2023