

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИМАТИНИБА В КОМБИНАЦИИ С ЦИТОЗАРОМ И ИНТЕРФЕРОНОМ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНО ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

**Ольга Юрьевна ВИНОГРАДОВА, Анна Григорьевна ТУРКИНА,
Екатерина Юрьевна ЧЕЛЫШЕВА, Галина Анатольевна ГУСАРОВА,
Татьяна Ивановна КОЛОШЕЙНОВА, Любовь Юрьевна КОЛОСОВА,
Светлана Рудольфовна ГОРЯЧЕВА, Марина Васильевна ВАХРУШЕВА,
Нина Дмитриевна ХОРОШКО**

*ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России
125167, Москва, Новый Зыковский пр., 4*

Проблема развития резистентности к проводимой терапии – одна из актуальнейших в лечении хронического миелолейкоза сегодня. Проведено исследование возможностей предотвращения развития резистентности к иматинибу путем применения его комбинации с цитозаром у первично выявленных больных хроническим миелолейкозом либо с интерфероном-альфа – при снижении числа Ph-позитивных метафаз менее 35 %. Исследовано 14 больных в хронической фазе, у всех достигнут полный гематологический ответ, в 93 % случаев – полный цитогенетический, у 60 % пациентов – полный молекулярный, наблюдался один случай первичной и один вторичной цитогенетической резистентности. Из оставшихся 12 больных 11 пациентам отменена комбинированная терапия вследствие развития негематологической токсичности. Анализ отдаленной (через 7 лет от начала терапии) выживаемости больных, ранее участвовавших в данном исследовании, показал, что все больные живы.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ.

На сегодняшний день проблема развития резистентности к проводимой терапии – одна из актуальнейших в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ). Для профилактики и ликвидации резистентности предлагаются различные способы воздействия на опухолевые клетки, такие как повышение дозы иматиниба (в настоящее время основного препарата для терапии

ХМЛ), применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) 2-го поколения, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, различные экспериментальные средства. Кроме того, проводятся попытки комбинировать иматиниб с другими лекарственными препаратами (цитостатиками, иммуномодуляторами, ингибиторами белка теплового шока, сигнальных путей, других ти-

Виноградова О.Ю. – д.м.н., рук. группы медицинских регистров информационно-аналитической службы, e-mail: olgavinz@mail.ru

Туркина А.Г. – д.м.н., проф., зав. научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, e-mail: turkianna@yandex.ru

Челышева Е.Ю. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, e-mail: denve@bk.ru

Гусарова Г.А. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, e-mail: galina1966@bk.ru

Колошейнова Т.И. – к.м.н., зам. заведующей научно-клинического отделения амбулаторно-поликлинической помощи

Колосова Л.Ю. – к.м.н., врач научно-клинического отделения амбулаторно-поликлинической помощи, e-mail: Lkolosva@mail.ru

Горячева С.Р. – к.м.н., врач научно-клинического отделения амбулаторно-поликлинической помощи, e-mail: svgor@blood.ru

Вахрушева М.В. – к.м.н., врач научно-клинического отделения амбулаторно-поликлинической помощи

Хорошко Н.Д. – д.м.н., проф., e-mail: khoroshko@blood.ru

розинкиназ) [6, 7, 11, 14]. «При терапии Гливек-ом ХМЛ ... возможно развитие лекарственной резистентности к терапии... будущее Гливек-а связано именно с его применением в комбинированной терапии (Dr. David Parkinson, SCRIPT – World Pharmaceutical News, ASH, Filed 10 December, 2002)» – таково мнение многих исследователей и сегодня.

В данной работе будет рассмотрена возможность предотвращения развития резистентности к терапии ХМЛ посредством сочетания иматиниба с цитозаром и интерфероном-альфа (ИФН).

Эффект ИФН при ХМЛ связывают с антипролиферативным воздействием на опухолевые клетки (вследствие угнетения ростовых генов), иммунной модуляцией, индуцированием апоптоза, нормализацией адгезии миелоидных предшественников к строме. Обладая иммуномодулирующим действием, ИФН увеличивает эффективность всех клеточных иммунных эффекторов, обладающих способностью уничтожать опухолевые клетки (Т-лимфоциты, природные киллеры, моноциты, макрофаги), влиять на продукцию иммуноглобулинов, подавлять функцию Т-супрессоров [13]. До появления ИТК применение ИФН позволило добиться не только гематологической ремиссии, но и у ряда больных (10–15 %) – цитогенетической, в единичных случаях – молекулярной ремиссии, увеличить сроки выживаемости пациентов. ИФН использовали в хронической фазе и фазе акселерации ХМЛ в качестве монотерапии, а также в комбинации с цитостатическими препаратами. До появления ИТК результаты монотерапии ИФН превосходили таковые при химиотерапии, а дальнейшие комбинации ИФН с цитозаром позволили получить большее число полных цитогенетических ответов (ПЦО) при сохранении тех же, что и при монотерапии, сроков выживаемости. Десятилетняя выживаемость пациентов, получающих интерферон, – 27–53 %, у больных с ПЦО – 65–80 %, среди них в группе прогностически низкого риска (по Sokal [15]) – 90 %, в группе высокого риска – 40 % [1, 2, 5, 6, 9, 10, 16].

По данным французских авторов, у больных с длительным (не менее 2 лет) полным молекулярным ответом (ПМО), достигнутым при терапии иматинибом, при отмене препарата в 50 % случаев не было рецидивов (исследование STIM – stop imatinib). Это была группа пациентов, которые до иматиниба получали интерферонотерапию. В то же время все больные, у которых был рецидив, изначально лечились иматинибом, но никогда не получали ИФН [12]. Поэтому французская группа исследователей

Spirit Study придерживается тактики комбинированной терапии с применением ИФН, сравнявая результаты монотерапии иматинибом в дозе 400–600 мг в сутки, комбинации иматиниба в стандартной дозе с пегилированным ИФН- α -2а и комбинации стандартных доз иматиниба с малыми дозами цитозара ($n = 626$). Наилучший эффект получен при применении комбинации иматиниба с ИФН: к 12 мес. терапии у 71 % больных получили ПЦО, у 61 % – большой молекулярный ответ (БМО), т.е. уменьшение размеров опухоли до 0,1 %. В то же время при применении монотерапии иматинибом результат составил 57 и 40 % соответственно. Однако, несмотря на достигнутые успехи уже в первый год терапии, из-за развития нежелательных явлений ИФН был отменен почти у половины (46 %) пациентов [7]. Похожие результаты получились у итальянской группы исследователей, применявших для лечения хронического миелолейкоза в хронической фазе иматиниб в суточной дозе 400 мг одновременно с пегилированным ИФН- α -2в ($n = 76$): у 81 % пациентов достигнут и сохранялся в течение 5 лет ПЦО, у 80 % – БМО. Однако и в этом случае через год терапии ИФН был отменен половине (50 %) пациентов из-за развития токсичности. Через 2 года отказаться от ИФН пришлось в 87 % случаев [11]. Достаточно интересны успехи применения иматиниба в комбинации с цитозаром (голландское исследование), позволившего к году терапии добиться ПЦО у 63 %, БМО – у 46 % больных [6]. Также успешно лечили комбинацией иматиниба в стандартной дозе с пегилированным ИФН в Дании, Финляндии, Норвегии, Швеции (кооперированное исследование). Терапию 114 больных начинали с назначения иматиниба, через 3 мес. лечения больных, достигших полного гематологического ответа (ПГО), рандомизировали на монотерапию иматинибом либо его комбинацию с пегилированным ИФН. Через 53 недели лечения в первой группе пациентов БМО был получен в 54 %, во второй группе – в 82 % случаев ($p = 0,002$), доказывая несомненное преимущество комбинированной терапии [14].

Попытки применения различных комбинаций иматиниба с ИФН и цитозаром продолжают, результаты исследований указывают на высокую эффективность терапии, однако далеко не все больные выдерживают лечение из-за высокой токсичности, которая появляется при применении нескольких препаратов [6, 7, 11]. Пока этот путь профилактики развития резистентности остается экспериментальным.

В ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России также было проведено исследование с использованием программной терапии ХМЛ, цель которого состояла в способствовании скорости достижения и стойкости цитогенетической и молекулярной ремиссии, увеличении сроков выживаемости больных ХМЛ. В данном исследовании использовали сочетанную терапию иматинибом с цитозаром и ИФН, учитывая, что первый обладает синергизмом с иматинибом относительно Rh-позитивного клона, что позволяет быстро снизить количество опухолевых клеток, а второй является эффективным иммуномодулирующим препаратом, воздействующим на Rh-позитивные клетки, что может быть использовано для сохранения и поддержания цитогенетической и молекулярной ремиссии.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И УСЛОВИЙ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 14 больных с впервые выявленным ХМЛ, среди которых было 4 мужчин и 10 женщин в возрасте от 21 до 52 (медиана (Me) 37) лет, с длительностью ХМЛ от момента диагностики от 0,5 до 7 (Me 1) мес, т. е. в ранней хронической фазе (менее 6 мес. от выявления заболевания). Обязательным было подтверждение диагноза морфологическим, цитогенетическим методами исследования костно-мозгового кроветворения и молекулярным

*Клинико-гематологические показатели перед
началом исследования*

Параметр	Показатель, Me (разброс значений)
Селезенка, см. ниже реберной дуги	2 (0–20)
Печень, см. ниже реберной дуги	1 (0–10)
Показатели периферической крови:	
содержание гемоглобина, г/л	112 (99–137)
содержание тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	458 (150–897)
содержание лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	53 (16–301)
содержание бластов, %	3 (0–15)
содержание промиелоцитов и миелоцитов, %	14 (3–31)
содержание базофилов, %	2,5 (0–8)
содержание эозинофилов, %	2 (0–10)
содержание бластов костного мозга, %	1,5 (0–6,6)
Группа риска (Sokal), n (%):	
низкий	8 (54)
промежуточный	2 (13)
высокий	4 (33)

анализом периферической крови. Клинико-гематологическая характеристика больных представлена в таблице.

Большинство пациентов (54 %) относили к группе низкого риска прогрессии заболевания, 33 % – к группе высокого, остальные 13 % – промежуточного риска (критерии Sokal) [15].

Модель исследования была следующей.

I. Индукция ремиссии (иматиниб 400 мг в сутки + цитозар 10 мг 2 раза в день подкожно с 10 по 20 день каждого месяца), проводимая до достижения БЦО, после чего – переход на консолидирующее лечение. Мониторинг терапии включал клинический и биохимический анализ крови в 1-й месяц лечения еженедельно, далее – 2 раза в месяц (до и после инъекций цитозара); морфологический, цитогенетический анализ костного мозга – 1 раз в 3 мес.; молекулярно-генетический анализ крови – 1 раз в 3 мес.

II. Консолидация ремиссии (иматиниб 400 мг в сутки + ИФН: пегилированный интрон 50 мкг 1 раз в неделю / Интрон А 3 млн в день / Реаферон 3 млн в день). Лабораторный контроль терапии состоял в проведении клинического и биохимического анализа крови 1 раз в мес.; морфологического, цитогенетического анализа костного мозга – 1 раз в 6 мес.; молекулярно-генетического анализа крови – 1 раз в 3 мес.

Также в исследовании планировалась 3-я фаза – длительное поддерживающее лечение после получения 3–4 повторных анализов, подтверждающих ПМО (иматиниб 400 мг 10 дней 1 раз в мес., ИФН-альфа: пегилированный интрон 50 мкг 1 раз в неделю / Интрон А 3 млн в день / Реаферон 3 мл/день), однако данный этап по описанным ниже причинам выполнен не был.

Критериями снятия с исследования служили: гематологическая резистентность – отсутствие ПГО через 6 мес. терапии или его потеря, цитогенетическая резистентность – отсутствие БЦО через 12 мес. терапии или цитогенетический рецидив (согласно рекомендациям European LeukemiaNet 2006 года [4], в этом случае увеличивали дозу иматиниба до 600, 800 мг либо применяли ИТК 2-го поколения), а также непереносимость терапии (в этой ситуации назначали ИТК 2-го поколения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдение за больными в рамках данного исследования продолжалась от 6 до 98 мес. (Me 20).

Индукция ремиссии, целью которой было достижение ПГО и БЦО, проводилась всем 14 больным в течение 3–15 (Me 6) мес. В результате 11 (86 %) больных были переведены на кон-

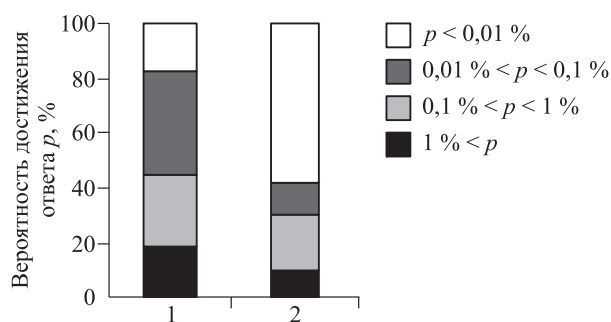


Рис. 1. Частота достижения молекулярного ответа. 1 – окончание индукции: БМО – 55 % больных; 2 – консолидация: БМО – 67 % больных

солидирующую терапию при достижении ПГО, БЦО ($n = 11$) и ПЦО ($n = 10$) (медиана времени проведения индукции составила 15 (0,5–73) мес.). Один пациент после 15 мес. применения иматиниба и цитозара снят с терапии вследствие отсутствия какого-либо цитогенетического ответа (ПГО достигнут к 3 мес. терапии), в дальнейшем у него был достигнут ПЦО и ПМО при применении монотерапии иматинибом в высоких дозах (800 мг) вне данного исследования. Еще один больной, у которого был получен ПГО и ПЦО, не смог выполнять условия протокола, и результаты его терапии не оценивались далее. Период консолидации продолжался от 0 до 73 (Ме 11) мес. (у одного из пациентов при первом введении ИФН наблюдали анафилактический шок, препарат был отменен).

ПГО к 3 мес. лечения (иматиниб и цитозар) был достигнут у всех 14 больных. БЦО был получен за 3–9 (Ме 3) мес. у 12 (93 %) больных, ПЦО – за 3–18 (Ме 6) мес. у 12 (93 %) пациентов.

Не выявлено достоверных различий между временем достижения и процентом полученных цитогенетических ответов у больных, включенных в данное исследование, и этими же показателями у пациентов в ранней хронической фазе ХМЛ, получающих монотерапию иматинибом в стандартных дозах, у последних (по сведениям базы данных ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России) ПЦО достигнут в 87 % случаев в течение 11–35 (Ме 11) мес.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных в группе низкого риска скорость и частота достижения БЦО и ПЦО достоверно выше ($p < 0,5$), чем в прогностически менее благоприятных группах – промежуточного и высокого риска.

У одной из пациенток на сроке 18 мес. лечения был цитогенетический рецидив, она была снята с лечения в рамках данного исследования

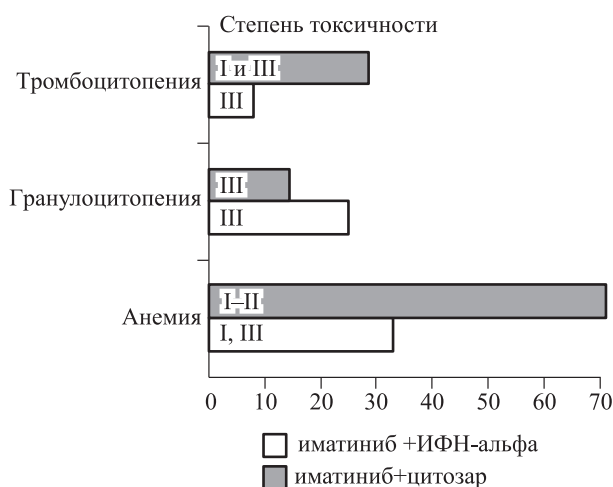


Рис. 2. Частота гематологической токсичности при применении комбинации иматиниба с цитозаром и ИФН-α

(в дальнейшем она получала терапию дазатинобом, вновь получен ПЦО, ПМО, вследствие непереносимости препарата дазатиноб был отменен, в течение 3,5 лет больная не получает какую-либо терапию, однако сохраняет ПМО).

БМО был достигнут у 10 (67 %), ПМО – у 9 (60 %) больных в течение 6–24 (Ме 12) мес. (рис. 1).

Таким образом, у всех пациентов достигнут ПГО, в 93 % случаев – ПЦО, у 60 % пациентов – ПМО. Частота и скорость достижения БЦО и ПЦО у больных в прогностически благоприятной группе риска выше. Среди 14 больных наблюдали по одному случаю первичной и вторичной цитогенетической резистентности. Случаев гематологической резистентности не наблюдалось.

Однако в процессе применения комбинированной терапии при использовании и цитозара, и ИФН имели случаи гематологической и негематологической токсичности.

Гематологическую токсичность наблюдали у 87 % больных: в 80 % случаев – I – II степени, в 33 % – III степени, токсичность IV степени не регистрировали (рис. 2). Снятия пациентов с комбинированной терапии по причине гематологических нежелательных явлений не было.

Негематологическую токсичность во время приема цитозара отмечали 73 % пациентов: 67 % – токсичность I–II степени, 13 % – токсичность III степени, токсичность IV степени отмечена не была. Основные жалобы пациентов были связаны с тошнотой, отеками, рвотой, лихорадкой.

При применении ИФН побочные явления беспокоили 92 % пациентов: 58 % – I–II сте-

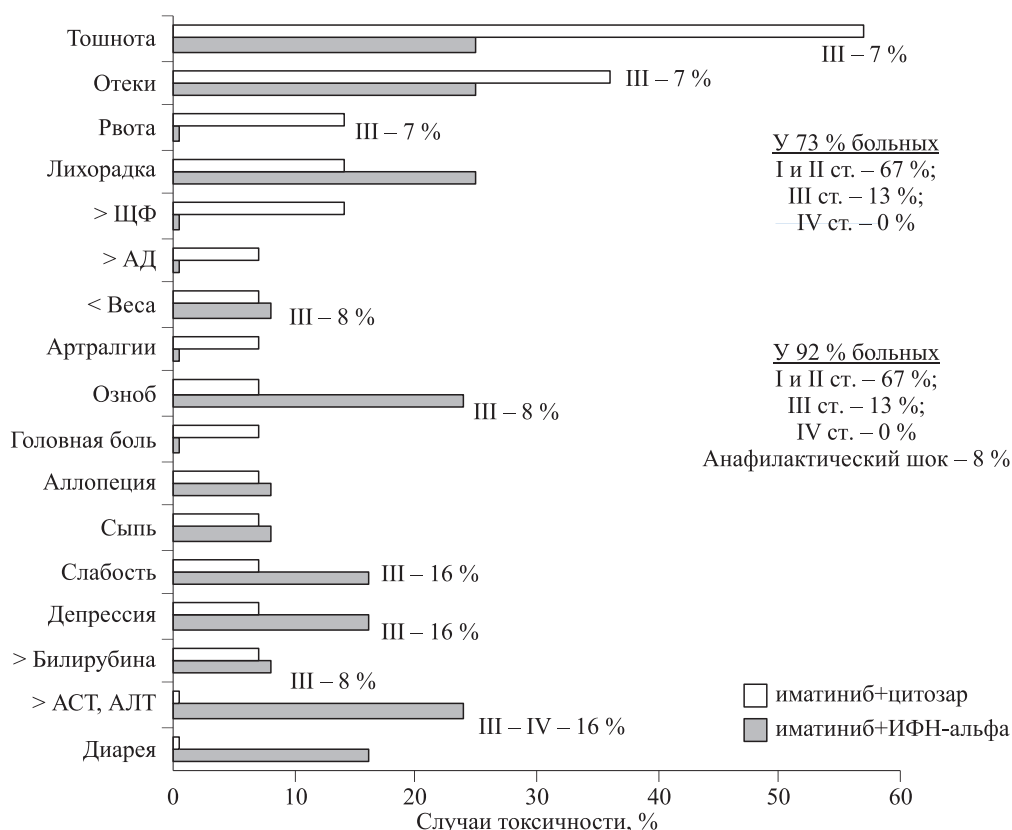


Рис. 3. Частота негематологической токсичности при применении комбинации иматиниба с цитозаром и интерфероном

пени, 25 % – III степени, 8 % – IV степени (рис. 3), у одного больного при первом введении ИФН развился тяжелый анафилактический шок, препарат был отменен, далее, при расчете частоты токсичности при применении ИФН, данный пациент не учитывался. Наиболее часто наблюдали тошноту, отеки, лихорадку, ознобы, слабость, депрессию, диарею, а также высокую частоту гепатотоксичности – у 24 % пациентов.

Вследствие некорректируемой негематологической токсичности при приеме ИФН и иматиниба 10 (92 %) пациентам был отменен ИФН: 3 – из-за гепатотоксичности, у 2 причиной отмены послужили слабость, депрессия, у 2 – гриппоподобный синдром, одному больному препарат отменили вследствие выраженных кожных высыпаний, 2 – из-за плохой переносимости при целом ряде проблем: снижении веса, аллопеции, тошноте у одного и гриппоподобном синдроме, аритмии, диареи – у другого.

Таким образом, в связи с негематологической токсичностью, развившейся при одновременном назначении иматиниба и ИФН, 10 больных были сняты с терапии по данному протоколу. Наличие гематологической токсичности, а также негематологических побочных явлений

при приеме иматиниба с цитозаром не заставило отказаться от проводимой терапии. В последнем случае, возможно, это связано с небольшой продолжительностью применения цитозара.

В результате исследования тринадцати из четырнадцати пациентам по указанным выше причинам была прервана комбинированная терапия в течение первых двух лет лечения, предполагаемый 3-й этап исследования, включающий прерывистую поддерживающую терапию, проведен не был.

Статус пациентов через 7 лет после начала исследования

Продолжает комбинированную терапию (иматиниб + ИФН) по схеме исследования только 1 пациентка (в течение 98 мес.), у которой наблюдается стойкий ПМО. Остальные больные получают монотерапию ИТК 1–2-го поколения. Одиннадцать пациентов продолжают терапию иматинибом (в стандартной дозе 400 мг в сутки – 9 больных, в высоких дозах – 600–800 мг в сутки – двое), у всех сохраняется ПЦО, у 9 – ПМО. Двое пациентов с вторичной цитогенетической резистентностью к иматинибу получали ИТК 2-го поколения: у одного (потеряла ответ

в течение данного протокола, см. выше) достигнут ПЦО, ПМО, из-за развития токсичности ИТК 2-го поколения отменен, но сохраняется ответ даже при отсутствии какой-либо терапии в течение 3,5 лет; у другого (пациент, выбывший из исследования по причине невозможности соблюдения условий протокола) – вторичная цитогенетическая резистентность к терапии ИТК 2-го поколения, сейчас получает иматиниб в дозе 800 мг, позволяющий удерживать лишь частичный гематологический ответ. На момент анализа данных все больные живы, срок наблюдения за ними с момента диагностики ХМЛ составляет 79–100 (Me 91) мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования на небольшой (14 человек) когорте пациентов показано, что комбинация иматиниба с химиотерапией (цитозар) для индукции ремиссии в хронической фазе ХМЛ с последующей отменой цитозара и назначением ИФН (с целью предотвращения резистентности к иматинибу) позволяет у большинства (87 %) пациентов достичь БЦО и ПЦО в оптимальные по современным критериям сроки [3]. Наиболее успешна терапия больных с прогностически благоприятной группой риска. Более чем у половины (55 %) пациентов еще в период индукции ремиссии был достигнут БМО, частота которого в дальнейшем возросла (67 % больных). Однако проводимая терапия не застраховывает от развития вторичной резистентности всех пациентов (в одном из случаев наблюдали потерю цитогенетического ответа). Кроме того, в процессе лечения было выяснено, что, подобно данным зарубежных исследователей, комбинированная терапия вызывает частые нежелательные явления (гематологическая и негематологическая токсичность в 87 и 92 % случаев соответственно), которые заставляют отказаться от сочетанного использования препаратов у подавляющего большинства больных (у 10 из 14 больных по причине негематологической токсичности). Все это предполагает невозможность длительного использования обозначенной терапевтической комбинации для профилактики развития резистентности к иматинибу, хотя, несомненно, необходимы наблюдения на большем количестве клинических случаев, возможно, с некоторой коррекцией схемы приема препаратов.

Анализ отдаленных результатов терапии ИТК в данной группе больных, показавший высокую частоту достигнутых и сохраняемых ПГО и ПЦО (кроме одного больного, не соблюдающего приверженность к лечению), БМО, 100 %

выживаемость при медианной длительности ХМЛ 91 мес., позволяет предположить, что тактика терапии, позволившая добиться раннего ПЦО и использовавшая ИФН на ранних сроках лечения, возможно, способствовала стойкости полученного ответа на терапию и увеличению продолжительности жизни больных исследуемой когорты. Учитывая, что в настоящее время исследователями обсуждается вопрос о возможном прекращении лечения иматинибом больных с многолетним стабильным ПМО, применение ИФН на ранних этапах лечения может быть одним из факторов стабильности глубокого молекулярного ответа, как это было в исследовании STIM.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allan N.C., Richards S.M., Sheperd P.C.A. et al. UK Medical Research Council randomized multicenter trial of interferon-alfa in chronic myeloid leukemia: improved survival irrespective of cytogenetic response // *Lancet*. 1995. 345. 1392–1397.
2. Baccarani M., Russo D., Rosti G., Martinelli G. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia // *Semin. Hematol.* 2003. 40. 22–33.
3. Baccarani M. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia-net // *JCO*. 2009. 27. (35). 6041–6051.
4. Baccarani M., Saglio G., Goldman J.M. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia-net // *Blood*. 2006. 108. 1809–1820.
5. Bonifazi F., De Vivo A., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders // *Blood*. 2001. 98. 3074–3081.
6. Deenik W., van der Holt B., Verhoef G.E.G. et al. // Dose-finding study of imatinib in combination with intravenous cytarabine: Feasibility in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia // *Blood*. 2008. 111. 2581–2588.
7. Guilhot F., Mahon F.X., Guilhot J. et al. Randomized comparison of imatinib versus imatinib combination therapies in newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase (CP): First results of the phase III (SPIRIT) trial from the French CML Group (Fl LMC) // *Blood*. 2008. 112. (74). 74.
8. Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R. et al. A new prognostic score for the survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. 90. 850–858.
9. Hehlmann R., Berger U., Pfirrmann M. et al. Randomized comparison of interferon α and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic

myeloid leukemia (CML-Study II): prolongation of survival by the combination of interferon α and hydroxyurea // *Leukemia*. 2003. 17. 1529–1537.

10. *Hehlmann R., Heimpel H., Hasford G., et al.* Randomized comparison of interferon- α with busulfan and Hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia // *Blood*. 1994. 84. (12). 4064–4077.

11. *Palandri F., Lacobucci I., Castagnetti F., et al.* Front-line treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia with imatinib and interferon- α : 5-year outcome // 2008. 93. (5). 770–774.

12. *Rousselot P., Huguet F., Rea D. et al.* Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years // *Blood*. 2007. 109. (1). 58–60.

13. *Sacchi S., Cortes J. et al.* Effects of interferon- α therapy on lymphocyte subpopulations in

patients with chronic myeloid leukemia // *Hematol. Mol. Hematol.* 1997. 11. (1). 41–47.

14. *Simonsson B. M., Gedde-Dahl M., Markev-arn et al.* Major molecular response rate at one year is higher if pegilated interferon α -2b is added to imatinib in non-HR CML leukemia patients in imatinib induced complete hematological remission // *Blood*. 2009. abstr 1110. 114. 3280.

15. *Sokal J.E.* Prognosis in chronic myeloid leukaemia: biology of the disease vs. Treatment // *Baillieres Clin. Haematol.* 1987. (1). 907–929.

16. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myelogenous Leukemia Interferon Alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia // *New Engl. J. Med.* 1994. 330. 820–825.

LONG TERM RESULTS OF COMBINED TREATMENT WITH IMATINIB AND INTERFERON IN PATIENTS WITH THE NEWLY DIAGNOSED CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE

Olga Yur'evna VINOGRADOVA, Anna Grigor'evna TURKINA, Ekaterina Yur'evna CHELYSHEVA, Galina Anatol'evna GUSAROVA, Tatyana Ivanovna KOLOSHEINOVA, Lyubov Yur'evna KOLOSOVA, Svetlana Rudol'fovna GORYACHEVA, Marina Vasil'evna VAKHRUSHEVA, Nina Dmitrievna KHOROSHKO

*FSBI Hematology Research Center Minzdrava Russia
125167, Moscow, Novy Zykovsky av., 4,*

The problem of development of resistance to therapy is one of the most actual in treatment of chronic myeloid leukemia. The possibility to use the combination of imatinib and cytosine arabinoside in order to prevent the resistance to imatinib and of combination of interferon + interferon α in case of reduction of Ph-positive metaphases less than 35 % has been investigated. 14 patients in chronic phase have been examined. All of them achieved complete hematologic response. In 93 % of cases patients achieved complete cytogenetic response. In 60 % of cases The complete molecular response has been observed. Also there was one case of primary and one case of secondary cytogenetic resistance. In 11 of the rest 12 patients the combined therapy was stopped due to non-hematologic toxicity. The analysis of the long term survival of patients (after 7 years from the treatment start) showed that all the patients were alive.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors.

Vinogradova O.Yu. – doctor of medical sciences, head of the group of medical registries of information and analytical service, e-mail: olgavinz@mail.ru

Turkina A.G. – doctor of medical sciences, professor, head of scientific and consultative department of myeloproliferative diseases chemotherapy, e-mail: turkianna@yandex.ru

Chelysheva E.Yu. – candidate of medical sciences, senior researcher of scientific and consultative department of myeloproliferative diseases chemotherapy, e-mail: denve@bk.ru

Gusarova G.A. – candidate of medical sciences, senior researcher of scientific and consultative department of myeloproliferative diseases chemotherapy, e-mail: galina1966@bk.ru

Kolosheynova T.I. – candidate of medical sciences, deputy head of scientific and clinical department of ambulatory assistance

Kolosova L.Yu. – candidate of medical sciences, physician of scientific and clinical department of ambulatory assistance, e-mail: Lkolosva@mail.ru

Goryacheva S.R. – candidate of medical sciences, physician of scientific and clinical department of ambulatory assistance

Vakhrusheva M.V. – candidate of medical sciences, physician of scientific and clinical department of ambulatory assistance

Khoroshko N.D. – doctor of medical sciences, professor, e-mail: khoroshko@blood.ru