

Г.Ш. Сафуанова*¹, Н.Р. Рябчикова¹, Г.А. Гайсарова²,
Е.Г. Царева², Д.Р. Сафуанова³

¹— ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института последипломного образования, Уфа, Россия

²— ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, отделение гематологии, Уфа, Россия

³— ФГБОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ С МУТАЦИЕЙ *BCR-ABL* Y253H И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

G.Sh. Safuanova¹, N.R. Ryabchikova¹, G.A. Gaisarova²,
E.G. Tsareva², D.R. Safuanova³

¹— «Bashkir State Medical University», Ufa, Russia

²— Republican Clinical Hospital them. G.G. Kuvatov, Ufa, Russia

³— I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Medicine, Moscow, Russia

CLINICAL CASE OF TREATMENT OF A PATIENT WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH A MUTATION *BCR-ABL* Y253H AND COMORBIDITIES

Резюме

В статье представлены сведения о методах диагностики и таргетной терапии хронического миелолейкоза. Рассматривается клинический случай хронического миелолейкоза с развитием резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ 1-го поколения, назначением ингибитора тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниба) с учетом коморбидности, развитием нежелательных явлений в виде фиброзирующего альвеолита и тяжелого плеврита, перевод на nilotinib с удовлетворительной переносимостью, но отсутствием эффекта от лечения. Исследование мутационного статуса выявило мутацию *BCR-ABL* Y253H, что позволило индивидуализировать терапию пациента, получить большой молекулярный ответ и преодолеть нежелательные явления. Развитие резистентности или потеря ответа на проводимое лечение ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе с коморбидностью требует своевременного определения мутаций киназного домена *BCR-ABL* и способствует выбору ранней персонализированной терапии для конкретного пациента.

Ключевые слова: клинический случай, хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, резистентность, мутация *BCR-ABL*

Для цитирования: Сафуанова Г.Ш., Рябчикова Н.Р., Гайсарова Г.А. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ С МУТАЦИЕЙ *BCR-ABL* Y253H И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(3): 229-234. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-229-234

Abstract

The article presents information on the methods of diagnosis and targeted therapy of chronic myeloid leukemia (CML). A clinical case of CML with the development of resistance to therapy with 1st generation tyrosine kinase inhibitors (ITK), the appointment of 2nd generation ITK (dasatinib)

*Контакты/Contacts. E-mail: SafuanovaGSH@gmail.com

with regard to comorbidity, the development of adverse events in the form of fibrosing alveolitis and severe pleurisy, translation of nilotitis in the form of fibrosis of the alveolitis and severe pleurisy is considered, but the lack of effect of treatment. The study of the mutational status revealed a BCR-ABL Y253H mutation, which made it possible to individualize the patient's therapy, obtain a large molecular response, and overcome undesirable phenomena. The development of resistance or the loss of response to the treatment of ITK in CML with comorbidity requires the timely identification of mutations in the kinase domain of BCR-ABL and contributes to the selection of early personalized therapy for a particular patient.

Key words: *clinical case, chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, resistance, BCR-ABL mutation*

For citation: Safuanova G.Sh. 1, Ryabchikova N.R. 1, Gaisarova G.A. et al. CLINICAL CASE OF TREATMENT OF A PATIENT WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH A MUTATION BCR-ABL Y253H AND COMORBIDITIES. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 229-234. [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-229-234

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-229-234

БК — бластный криз, БМО — большой молекулярный ответ, ИТК — ингибиторы тирозинкиназы, ПГО — полный гематологический ответ, ПЦО — полный цитогенетический ответ, ФА — фаза акселерации, ХМЛ — хронический миелолейкоз, ХФ — хроническая фаза

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — хроническое заболевание крови и костного мозга, клональный миелолиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических клетках предшественниках [14].

Заболеваемость составляет приблизительно 1:100 000 населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 30-50 лет, около 30% составляют больные старше 60 лет [3, 13].

Уникальная особенность ХМЛ — наличие специфического маркера в опухолевых клетках: транслокации t(9;22)(q34;q11), так называемой филадельфийской хромосомы (Ph⁻-хромосомы) и, соответственно, химерного онкогена *BCR-ABL*. Продукция *BCR-ABL*-зависимой тирозинкиназы (протеин p210) играет ключевую роль в лейкозной трансформации клеток при ХМЛ [1, 3, 9].

Предположить наличие ХМЛ возможно на основании следующих клиничко-гематологических данных: лейкоцитоз, миелоцитарный сдвиг, эозинофильно-базофильная ассоциация, анемия, тромбоцитоз или тромбоцитопения, гепато- и спленомегалия. Выявление Ph-хромосомы цитогенетическим методом либо гена *BCR-ABL* молекулярно-генетическим методом является обязательным для установления диагноза ХМЛ [14].

В течении ХМЛ выделяют 3 фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую фазу (ХФ), фазу акселерации (ФА), фазу бластной трансформации или бластный криз (БК). Заболевание может быть впервые выявлено на любом этапе течения.

Цель современной терапии ХМЛ — максимальное подавление Ph⁻-положительного опухолевого клона и достижение ремиссии. Стандартом лечения в настоящее время является терапия ингибиторами *BCR-ABL* тирозинкиназы (ИТК). Данные препараты имеют механизм таргетного (целенаправленного) воздействия на *BCR-ABL*-положительные опухолевые клетки. При этом снижается риск прогрессии

заболевания, увеличивается выживаемость пациентов [1, 3, 8, 18]. Схемы лечения ХМЛ имеют четкий порядок и разделяются на первую, вторую и третью линию [2]. Ремиссия ХМЛ определяется следующими понятиями: Полный гематологический ответ (ПГО) — количество кровяных клеток в пределах нормы и исследования не выявляют незрелые формы лейкоцитов. Размер селезенки сократился до нормальных величин. Полный цитогенетический ответ (ПЦО) — при цитогенетическом исследовании костного мозга нет клеток с Филадельфийской хромосомой (*BCR-ABL*). Большой молекулярный ответ (БМО) — тест ПЦР все еще выявляет *BCR-ABL*, однако на низком уровне (менее 0,1%). Среди специалистов такой ответ считается оптимальным. Полный молекулярный ответ (ПМО) — тест ПЦР все еще выявляет *BCR-ABL*, однако на очень низком уровне вплоть до технического предела обнаружения (уровень ниже 0,01% при МО4 и ниже 0,0032% при МО4,5). Молекулярно-неопределяемое заболевание — тест ПЦР не выявляет *BCR-ABL* в крови или костном мозге [5, 15]. Однако у большинства пациентов по-прежнему может быть очень малое число копий гена *BCR-ABL*, не поддающееся техническому обнаружению.

Мутационный анализ *BCR-ABL* определяют в фазе акселерации и бластного криза. Также наличие мутаций тирозинкиназного домена *BCR-ABL* рекомендуется исследовать при неудаче терапии и перед сменой ИТК [12, 16, 19]. Именно мутация в гене *BCR ABL* является частой причиной формирования резистентности к терапии ИТК, которая обнаруживается примерно у 16-20% пациентов [4, 6, 7, 21].

Представлен клинический случай пациента с хроническим миелолейкозом, резистентным к таргетной терапии препаратами тирозинкиназ с мутацией *BCR-ABL* Y253H. Данная мутация при ХМЛ по литературным данным встречается в 6-10% случаев всех мутаций киназного домена *BCR ABL* и характеризуется максимально неблагоприятным прогнозом и короткой выживаемостью, даже хуже чем при мутации T315I [17].

Клиническое наблюдение

Пациент Ф. 64 года, впервые был госпитализирован в гематологическое отделение в ноябре 2011 года для обследования и лечения с предварительным диагнозом: Хронический миелолейкоз, хроническая фаза. При поступлении предъявлял жалобы на ноющую боль в области левого подреберья в положении на левом боку, общую слабость, потливость, лихорадку до 37°C, головную боль. Считал себя больным в течение месяца. При обследовании по месту жительства выявлены изменения в анализе крови — лейкоцитоз, тромбоцитоз, по данным УЗИ — спленомегалия (+5 см). Для уточнения диагноза пациент был направлен на консультацию к гематологу. В анамнезе из перенесенных заболеваний детские инфекции, ОРВИ, ангина, оперативное лечение по поводу гнойного процесса в области копчика в 1986 году. Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный (2002 год) кардиосклероз. Аллергический и семейный анамнез не отягощены. Вредных привычек нет. При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное, кожные покровы розовые, чистые, влажные, подкожная клетчатка развита умеренно, температура тела 37,2°C. Отеков нет. Лимфоузлы не пальпируются. Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 145/90 мм рт.ст., ЧСС-72 удара в минуту. Со стороны органов пищеварения: язык умеренно обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в левом подреберье. Печень при пальпации увеличена +2 см от края реберной дуги, селезенка +4-5 см от края реберной дуги. По данным УЗИ: увеличение селезенки, размеры: 186×76×102мм, увеличение печени +10 см, киста левой почки, диффузные изменения поджелудочной железы.

В общем анализе крови (ОАК) выявлены лейкоцитоз, тромбоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы до низкодифференцированных форм нейтрофилов: эритроциты — $4,10 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 115г/л, средний объем эритроцита — 87, тромбоциты — $1277 \times 10^9/л$, лейкоциты — $137 \times 10^9/л$, бласты — 2%, промиелоциты — 4%, миелоциты — 17%, моноциты — 3%, лимфоциты — 8%, сегментоядерные — 52%, палочкоядерные — 2%, юные — 2%, базофилы — 10%. В миелограмме: миелокариоциты 255000, мегакариоциты — 210, миелобласты — 13,0%, промиелоциты — 1,0%, миелоциты — 19%, метамиелоциты — 4%, п — 12,7%, с — 26,0%, э — 11%, л — 1%, м — 3%, нормобласты — 9%. Заключение: костный мозг гиперклеточный, полиморфный. Мегакариотарный росток раздражен. Незначительное раздражение миелоидного ростка. Увеличено количество бластных клеток. Увеличено количество эозинофилов до эозинофильных миелоцитов. Эритроидный росток сужен. При проведении цитогенетического исследования, обнаружена специфическая трансло-

кация t (9;22) (q34;q11), так называемая филадельфийская хромосома (Ph-хромосома) в 100% метафаз. На основании клинико-лабораторных данных и цитогенетического исследования, согласно критериям ВОЗ и ELN, установлен клинический диагноз: *Основной*: Хронический миелоидный лейкоз, хроническая фаза. *Сопутствующий*: Ишемическая болезнь сердца. ПИКС 2002 год. Гипертоническая болезнь II стадии, степень 3, риск 4.

Для коррекции лейкоцитоза и тромбоцитоза получал терапию гидроксикарбамидом (гидреа) в дозе 2000 мг/сут. С целью профилактики осложнений, связанных с синдромом лизиса опухоли в период циторедукции, принимал аллопуринол 300мг/сутки, сочетая с обильным питьевым режимом. С конца декабря 2011 года пациент амбулаторно начал прием 1 линии ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) иматиниб (гливек) 400 мг/сутки с положительным эффектом. С июня 2012 года ухудшение гематологических показателей: лейкоцитоз — $16,5 \times 10^9/л$, тромбоцитоз — $1863 \times 10^9/л$. Отсутствие гематологического и цитогенетического ответа явилось показанием для увеличения дозировки иматиниба (филахромин) до 600мг в сутки.

В июле 2012 года ухудшение общего самочувствия, появление выраженной одышки при нагрузке. Проведено дополнительное обследование, консультирован кардиологом, пульмонологом, выставлен диагноз: Интерстициальное поражение легких. Фиброзирующий альвеолит. ДН II. Эмфизема. Назначена терапия преднизолоном 30 мг в сутки с постепенным снижением дозы, верошпирон 25 мг утром постоянно. Пациент чувствовал себя удовлетворительно.

В октябре 2012 года вновь выявлено изменение гемограммы, повышение уровня тромбоцитов до $3500 \times 10^9/л$. К лечению ИТК добавлен реаферон 3млн МЕ в/м через день, гидроксикарбамид (гидреа) 2000 мг в сутки, однако нормализации ОАК не получено.

В июне 2013 года госпитализирован в гематологическое отделение в связи с нарастающей слабостью, одышкой, отсутствием гематологического и цитогенетического ответов. В ОАК сохранялся лейкоцитоз, тромбоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево: СОЭ — 39 мм/час, лейкоциты — $39 \times 10^9/л$, эритроциты — $3,62 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 134 г/л, тромбоциты — $1488 \times 10^9/л$, бласты — 2%, промиелоциты — 4%, миелоциты — 21%, юные — 5%, палочкоядерные — 9%, сегментоядерные — 39%, эозинофилы — 3, моноциты — 55%, базофилы — 18%, лимфоциты — 8%, нормобласты — 1:100. В результате неудачи проводимой терапии 1-й линии, пациент переведен на 2-ю линию терапии ИТК. При выборе препарата учитывались сопутствующие заболевания пациента, так как он перенес инфаркт миокарда в 2002 году и имеет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, была начата терапия дазатинибом (спрайс) в дозировке 400 мг в сутки.

Переносимость терапии удовлетворительная. На фоне лечения в течение месяца достигнут полный гематологический ответ. Проведенное 02.10.2013 года молекулярно-генетическое исследование по определению экспрессии гена *BCR-ABL*, дало отрицательный результат, что говорит о достижении полного молекулярного ответа.

Однако в декабре 2013 года наблюдалось выраженное ухудшение самочувствия, усиление одышки, кашель со слизистой мокротой, лихорадка. В январе 2014 года пациент был вновь госпитализирован в гематологическое отделение в тяжелом состоянии. По результатам обследования установлен диагноз: Двусторонний гидроторакс. ДН-II (Рис. 1).

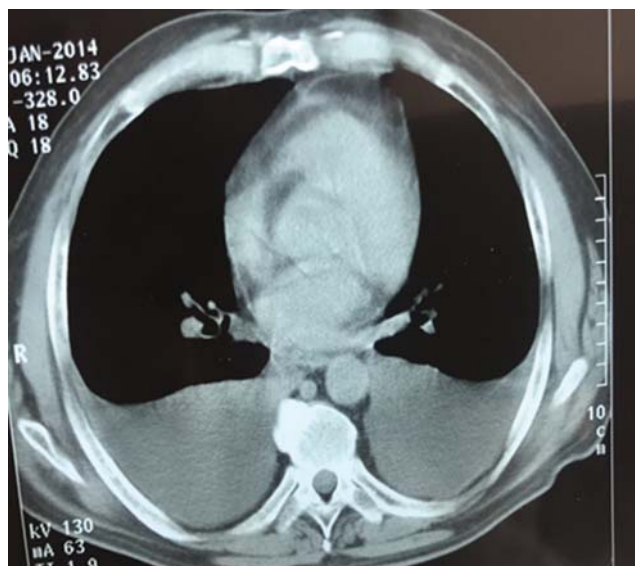


Рисунок 1. Двусторонний гидроторакс. Один из серии снимков компьютерной томографии органов грудной клетки от 6 января 2014 г.

Figure 1. Bilateral hydrothorax. One of a series of images of a computerized tomography of the chest from January 6, 2014

Задержка жидкости (плевральный, перикардальный выпот, отек легких) является одним из частых нежелательных явлений приема препарата дазатиниб (спрайсел). В связи с чем пациент был переведен на нилотиниб (тасигна) 400 мг 2 раза в сутки. Переносимость препарата была хорошая, состояние удовлетворительное. В ОАК: СОЭ — 9 мм/час, лейкоциты — $5,6 \times 10^9$ /л, эритроциты — $5,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 138 г/л, тромбоциты — 206×10^9 /л. Молекулярно-генетическое исследование от 22.10.2014 года экспрессия гена *BCR-ABL* — 0,13%. Ответ на терапию: достигнут полный гематологический ответ, большой молекулярный ответ.

В августе 2015 года после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции средней степени тяжести наблюдалось ухудшение показателей крови. В ОАК отмечался лейкоцитоз, тромбоцитоз: лейкоциты — $19,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 1180×10^9 /л. Лечение было дополнено реафероном в дозе 3 млн через день, эффект незначительный. Цитогенетическое исследование: в 100% метафаз Ph-хромосома. Молекулярно-генетическое исследование: экспрессия гена *BCR-ABL* — 10,04%. Терапия продолжена. В ноябре 2016 года по цитогенетическому и молекулярному исследованиям отрицательная динамика. Молекулярно-генетическое исследование от 10.11.2016 года — 53,3% экспрессия гена *BCR-ABL*. В связи с неудачей терапии проведен анализ на мутации киназного домена *BCR-ABL* и выявлена мутация Y253H с резистентностью к иматинибу, нилотинибу, умеренной резистентностью к дазатинибу, чувствительностью к босутинибу (Табл. 1).

В связи с прогрессирующим течением заболевания, наличием мутации чувствительной к босутинибу, развитием ранее плеврита на терапии дазатинибом (спрайсел) консультирован в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Диагноз: Хронический миелолейкоз, фаза акселерации. Цитогенетическая резистентность и непереносимость 3-4 степени на фоне терапии иматинибом. Мутация Y253H. Сопутствующий: ИБС. ПИКС 2002 год, Гипертоническая

Таблица 1. Динамика назначения препаратов и результаты лечения пациента.

Table 1. Dynamics of drug administration and patient treatment results.

Препарат	Время применения	Гематологический ответ	Цитогенетический ответ	Молекулярный ответ	Нежелательные явления, осложнения
Иматиниб 400мг/с	С 12.2011г	ЧГО	нет	нет	Отечный синдром
Иматиниб 600мг/с +реаферон	С 06.2012г	нет	нет	нет	Интерстициальная пневмония -07.2012
Дазатиниб 100мг/с	С 06.2013г	ПГО	ПЦГО	ПМО (2.10.13)	двусторонний гидроторакс. ДН II — 12.2013
Нилотиниб 400мг/с	С 01.2014г	ПГО	ПЦГО	БМО-0,13% (22.10.14)	нет
+Реаферон 3 млн 3 раза/нед	С 08.2015г	Потеря ГО после ОРВИ	Потеря -100%	Потеря МО-10%, далее 53% (11.2016)	Выявлена мутация Y253H
Дазатиниб 100мг/с	С 01.2017 по наст время	ПГО	БЦГО	БМО — 05.2017	Одышка, кашель

болезнь II стадии, степень 3, риск 4. Фиброзирующий альвеолит. Эмфизема. Пневмосклероз. ДН I степени. Вне обострения. Рекомендовано лечение по жизненным показаниям предпочтительнее бозутинибом или дазатинибом.

С января 2017г по настоящее время пациент получает лечение дазатинибом (спрайсел). Состояние удовлетворительное. В ОАК от мая 2018 года: СОЭ — 17мм/час, лейкоциты — $4,2 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 116 г/л, тромбоциты — $116 \times 10^9/\text{л}$. Получены полный гематологический, большой цитогенетический, большой молекулярный ответы. Серьезных НЯ нет.

Обсуждение

Пациенту установлен диагноз «Хронический миелоидный лейкоз» на основании клинико-лабораторных данных и цитогенетического исследования с обнаружением Ph-хромосомы, согласно критериям ВОЗ и ELN. Основным средством терапии и стандартом лечения в настоящее время является терапия ингибитором BCR-ABL тирозинкиназы (ИТК) [4, 2]. Данные препараты имеют механизм таргетного (целенаправленного) воздействия на BCR-ABL-положительные опухолевые клетки и должны назначаться всем впервые выявленным больным [3, 13]. Для достижения цели современного лечения ХМЛ — максимального подавления Ph-положительного опухолевого клона, в качестве первой линии терапии выбран ИТК 1-го поколения иматиниб (гливек) 400 мг/сутки. В связи с отсутствием цитогенетического ответа и гематологической ремиссии доза иматиниба была увеличена до 600 мг в сутки. Несмотря на повышение дозы, значимого эффекта лечения не получено. Это явилось показанием к переходу на терапию 2-й линии ИТК. Была начата терапия дазатинибом (спрайсел) в дозировке 100 мг в сутки. На фоне лечения достигнут полный гематологический и молекулярный ответ. Однако терапия осложнилась проявлением негематологической токсичности препарата в виде скопления жидкости в полостях с развитием тяжелого плеврита [4, 11]. Сам по себе факт появления плеврального выпота на фоне приема дазатиниба не ухудшает прогноз, но снижает приверженность к лечению, нарушая непрерывность терапии. Принято решение о смене препарата на нилотиниб (та-сигна) в дозировке 400 мг 2 раза в сутки. Ответ на терапию: полный гематологический ответ, полный цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ. Ухудшение показателей крови появилось после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. Отмечалась потеря цитогенетического и молекулярного ответов. При констатации неудачи лечения целесообразен анализ на мутации BCR-ABL [10]. Мутации обуславливают низкую чувствительность и полную резистентность к терапии ИТК.

У пациента выявлена мутация Y253H с резистентностью к иматинибу, нилотинибу, умеренной резистентностью к дазатинибу, чувствительностью к бозутинибу. В литературе описаны мутации, обуславливающие низкую чувствительность терапии нилотинибом: Y253H, E255K/V, F359V/C. При выявлении этих мутаций предпочтительней терапия дазатинибом [3, 7]. По данным S. Severini (2016) мутация Y253H чаще встречается при рецидивах второй линии терапии именно нилотинибом [20].

Учитывая наличие мутации Y253H, сопутствующие заболевания, течение заболевания, и приверженность пациента к лечению дазатинибом, продолжена регулярная терапия ИТК II-поколения — дазатинибом (спрайсел) 100 мг в сутки. Переносимость препарата удовлетворительная, побочных явлений повторно не возникало. Для оценки состояния проводится мониторинг лечения и контроль результатов. В ходе терапии получены полный гематологический, цитогенетический, большой молекулярный ответы, что свидетельствует о верной тактике ведения пациента.

Вывод

Развитие резистентности или потеря ответа на проводимое лечение ИТК при хроническом миелолейкозе с коморбидностью требует своевременного определения мутаций киназного домена BCR-ABL и способствует выбору ранней персонифицированной терапии для конкретного пациента.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы / References:

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Хронический миелолейкоз: многолетний опыт таргетной терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2016; 9 (1): 54-60. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Chronic myeloid leukemia: many years of experience with targeted therapy. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2016; 9(1): 54-60 [in Russian].
2. Волкова М.А. Терапия хронических лейкозов в 21 веке. Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. 2009; 2: 2-7. Volkova M.A. Therapy of chronic leukemia in the 21st century. Effective pharmacotherapy in oncology, hematology and radiology. 2009; 2: 2-7 [in Russian].
3. Гематология: национальное руководство под ред. О.А. Руквицина. ГОЭТАР Медиа. 2015; 776 с. Hematology: national leadership ed. O.A. Rukovitsina. GOETAR Media. 2015; 776 p. [in Russian].

4. Гусарова Г.А., Туркина А.Г., Воронцова А.В. и др. Отдаленные результаты терапии дазатинибом и анализ особенностей течения плеврального выпота у больных в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза после неудачи лечения иматинибом. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2014; 34(6): 27-36. Gusarova G.A., Turkina A.G., Vorontsova A.V. and others. Long-term results of dasatinib therapy and analysis of the course of pleural effusion in patients in the late chronic phase of chronic myeloid leukemia after failure of imatinib treatment. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 34 (6): 27-36 [in Russian].
5. Куцев С.И., Вельченко М.В. Значение анализа мутаций гена BCR-ABL в оптимизации таргетной терапии хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. 2008; 1(3): 190-199. Kutsev S.I., Velchenko M.V. The value of the analysis of mutations of the BCR-ABL gene in the optimization of targeted therapy of chronic myeloid leukemia. Clinical oncohematology. 2008; 1(3): 190-199 [in Russian].
6. Куцев С.И., Вельченко М.В., Морданов С.В. Роль мутаций гена BCR-ABL в развитии рефрактерности к иматинибу у пациентов с хроническим миелолейкозом. Клиническая онкогематология. 2008; 1(4): 303-309. Kutsev, S.I., Velchenko, M.V., Mordanov, S.V. The role of BCR-ABL mutations in the development of imatinib refractoriness in patients with chronic myeloid leukemia. Clinical oncohematology. 2008; 1(4): 303-309 [in Russian].
7. Мисюрин А.В., Мисюрина Е.Н., Тихонова В.В., и др. Частота встречаемости мутаций киназного домена гена *BCR-ABL* у больных хроническим миелолейкозом, резистентных к терапии иматинибом. Российский биотерапевтический журнал. 2016; 15(4): 102-109. Misyurin AV, Misyurina EN, Tikhonova VV, and al. The frequency of occurrence of mutations in the kinase domain of the BCR-ABL gene in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib therapy. Russian Biotherapeutic Journal. 2016; 15 (4): 102-109 [in Russian].
8. Наумова К.В., Кривова С.П., Золотовская И.А. Хронический миелолейкоз: проблемы и перспективы (обзор литературы). Аспирантский вестник Поволжья. 2016; 1-2: 94-99. Naumova K.V., Krivova S.P., Zolotovskaya I.A. Chronic myeloid leukemia: problems and prospects (literature review). Postgraduate Bulletin of the Volga region. 2016; 1-2: 94-99 [in Russian].
9. Печенкина А.А. Механизм формирования филадельфийской хромосомы и ее роль в развитии хронического миелолейкоза. Молодой ученый. 2018; 25 (211): 183-187. Pechenkina A.A. The mechanism of the formation of the Philadelphia chromosome and its role in the development of chronic myeloid leukemia. Young scientist. 2018; 25 (211): 183-187 [in Russian].
10. Рябчикова Н.Р., Миннихметов И.Р., Сафуанова Г.Ш. и др. Хронический миелолейкоз: молекулярный мониторинг в клинической практике. Онкогематология. 2013; 1: 1-16. Ryabchikova N.R., Minniakhmetov I.R., Safuanova G.Sh. Chronic myeloid leukemia: molecular monitoring in clinical practice. Oncohematology. 2013; 1: 1-16 [in Russian].
11. Филатова Е.А. Поражение бронхолегочной системы у больных хроническим миелолейкозом. Амурский медицинский журнал. 2016; 2 (14): 59-66. Filatova E.A. The defeat of the bronchopulmonary system in patients with chronic myeloid leukemia. Amur Medical Journal. 2016; 2 (14): 59-66 [in Russian].
12. Тихонова В.В., Исаков М.А., Мисюрин В.А., и др. Резистентность хронического миелолейкоза к ингибиторам тирозинкиназ: 10 лет изучения профиля мутаций гена BCR-ABL в России (2006–2016 ГГ.). Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2018; 11(3): 227-233. Tikhonova VV, Isakov MA, Misyurin VA, and others. Resistance of chronic myeloid leukemia to tyrosine kinase inhibitors: 10 years of studying the mutation profile of the BCR-ABL gene in Russia (2006–2016). Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2018; 11 (3): 227-233 [in Russian].
13. Туркина А.Г., Голенков А.К., Напсо Л.И. и др. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы. Эффективная фармакотерапия. 2015; (10): 8-13. Turkina A.G., Golenkov A.K., Napso L.I. Russian Registry for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Routine Clinical Practice: The Results of Many Years of Work. Effective pharmacotherapy. 2015; (10): 8-13 [in Russian].
14. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017; 10(3): 294-316. Turkina A.G., Zaritsky A.Yu., Shuvaev V.A. and others. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2017; 10 (3): 294-316 [in Russian].
15. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009; 27:6041-6051.
16. Corbin A., La Rose P., Stoffregen E. et al. Several BCR-ABL kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. Blood 2003;101(11):4611-4.
17. Ellas M.H., Babab A.A., Azlanb A., Roslinec H, Simd G.A., Padminie M. BCR-ABL kinase domain mutations, including 2 novel mutations in imatinib resistant Malaysian chronic myeloid leukemia patients—Frequency and clinical outcome. Leuk. Res. 2014;38 (4):454-459
18. Monitoring after successful therapy for chronic myeloid leukemia. S. Branford [et al.] ASH Annual Meeting and Exposition. 2012; P:105-110
19. O'Hare T., Eide C.A., Deininger M. *BCR-ABL* kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. Blood 2007; 110(7): 2242–2249.
20. Severini S. In chronic myeloid leukemia patients on second-line tyrosine kinase inhibitor therapy, deep sequencing of *BCR-ABL1* at the time of warning may allow sensitive detection of emerging drug-resistant mutants. BMC Cancer. 2016; 16: 572.
21. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., Cortes J. Mechanisms of Primary and Secondary Resistance to Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia. Cancer Control. 2009. Vol.16, № 2. 122-131.

A

Статья получена/Article received 02.02.2019 г.
 Принята к публикации/Adopted for publication
 15.05.2019 г.