

СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ И СЛОЖНОСТИ

А.С. Лямкина¹, Т.И. Поспелова¹, Л.М. Маслова², И.Н. Нечунаева², М.А. Колесникова¹, Е.В. Мезит¹

¹ ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

² ГБУЗ НСО "Городская клиническая больница № 2", Новосибирск

E-mail: anna_lyam@mail.ru

TODAY IN THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: RESULTS AND DIFFICULTY

A.S. Lyamkina¹, T.I. Pospelova¹, L.M. Maslova², I.N. Nechunaeva², M.A. Kolesnikova¹, E.V. Mezit¹

¹ Novosibirsk State Medical University

² City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk

Проанализированы результаты терапии хронического миелолейкоза в группе больных (78 человек), получавших терапию иматинибом более 12 месяцев. В результате проводимой терапии полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 98,7% больных (77 человек). Полный цитогенетический ответ (ph+<0%) – у 60 (76,9%), большой молекулярный ответ (уровень гена BCR/ABL <0,01%) – у 58,9% (46 человек). Первичная резистентность к иматинибу наблюдалась у 12 человек (15,4%), вторичная (четверо больных утратили ПКГО и ПЦО, двое – ПЦО и БМО) – у 6 человек (7,7%). Из них 9 человек (10,8%) были переведены на терапию ингибиторами тирозинкиназы 2 поколения (нилотиниб, дазатиниб). На фоне проводимой терапии ингибиторами ИТК 2 поколения у 8 человек сохраняется ПКГО (88,9%), у 5 – достигнут ПЦО (55,5%) и у 4 получен БМО (44,4%). В целом при терапии ИТК I и II поколения ПЦО достигнут у 83,3% пациентов, БМО – у 64,1% обследованных. Проведена оценка общей выживаемости (ОВ) больных при терапии ИТК, медиана ОВ не достигнута, 5-летняя ОВ составила 90%, 10-летняя ОВ составила более 77%, расчетная 15-летняя ОВ – более 60%.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, полный цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ, выживаемость.

We have analyzed the therapy outcomes of chronic myeloid leukemia of patients, received imatinib treatment for more than 12 month. Complete hematologic response (CHO) is attained in 98.7% cases (77 patients), complete cytogenetic response (CCR) (ph+<0%) – in 76.9% cases (60 patients), major molecular response (MMR) – in 58.9% cases (46 patients). The primary resistance to imatinib is observed in 15.4% cases (12 patients), secondary – in 7.7% cases (6 patients – 4 patients have lost the complete hematologic response (CHO) and complete cytogenetic response (CCR) and 2 patients have lost the complete cytogenetic response (CCR) and major molecular response (MMR)). The nine patients of those, who have primary or secondary resistance to imatinib have been treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors (nilotinib, dasatinib) and in 88.9% cases (8 patients) the complete hematologic response (CCR) have been obtained, 5 patients (55.5%) have attained the complete cytogenetic response (CCR) and 4 patients (44.4%) have achieved the major molecular response (MMR). Among all those patients, who have been treated with I and II generations tyrosine kinase inhibitors, 83.3% patients have attained complete cytogenetic response (CCR), 64.1% – major molecular response. We have estimated overall survival (OS) analysis and obtained following results: the median of OS have not been achieved, 5-years OS rate is estimated as 90%, 10-years OS rate – more than 77%, calculated 15-years OS – more than 60%.

Key words: chronic myeloid leukemia, complete cytogenetic response, major molecular response, survival.

Введение

Более 15 лет прошло со времени внедрения в клиническую практику ингибитора тирозинкиназы (ИТК) I поколения – иматиниба мезилата [17, 41]. До иматиниба лечение Ph-положительного хронического миелолейкоза (ХМЛ) включало применение гидроксимочевины, интерферона-альфа (ИФН-альфа) и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТТСК) [46]. Терапия лекарственными препаратами приводит только к клинико-гематологическому улучшению, тогда как цитогенетический и молекулярный ответ можно получить при проведении аллоТТСК, но использование данного метода терапии ограничено у больных ХМЛ в связи с отсут-

ствием в России регистра доноров костного мозга, а иногда и возрастом пациентов. Внедрение иматиниба привело к быстрому и значительному прогрессу в лечении ХМЛ, однако впоследствии появились данные о развитии резистентности к иматинибу [6, 10, 11, 13, 18, 19, 21, 24, 25, 31, 32, 43]. С целью ее преодоления разработаны препараты ИТК II поколения [15, 22, 42, 44, 52, 50] (дазатиниб и nilotinib), которые зарегистрированы для применения в случаях резистентности к иматинибу или его непереносимости [16, 24, 26, 27, 33, 38, 41, 45, 49]. На современном этапе при лечении пациентов с хроническим миелолейкозом ставятся более значимые задачи по достижению 100%-й выживаемости больных и сохранению хорошего качества жизни. В связи с этим, согласно меж-

дународным рекомендациям European Leukemia Net, 2013, целью современной терапии хронического миелолейкоза является достижение не только клинико-гематологической ремиссии и полного цитогенетического ответа, но и максимально возможное сокращение количества клеток опухолевого клона в костном мозге (большой молекулярный ответ, БМО) и предотвращение появления опухолевых клонов, независимых от белка p210^{BCR-ABL} (клональной эволюции). На сегодняшний день терапия ХМЛ направлена на полное исчезновение Ph⁺ клона в костном мозге. С этой целью проводится таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК), что ведет к значительному снижению риска прогрессирования заболевания и увеличению выживаемости больных ХМЛ [3]. На основании исследования IRIS (International Randomized Study of Interferon versus STI571), определена современная концепция лечения ХМЛ, включающая оценку молекулярного ответа [12, 13, 28–30]. В рамках данного исследования показано, что если к 3 месяцам терапии иматинибом снижение уровня транскрипта BCR-ABL составило менее 1 порядка, то риск возникновения резистентности составляет 83%, а вероятность достижения БМО – 13% к 30 месяцам терапии. При снижении более чем на 2 порядка риск резистентности составляет 0% и вероятность достижения БМО – 100% к 30 месяцам терапии [28]. Считается, что увеличение уровня транскрипта BCR-ABL может служить ранним индикатором последующей потери ответа на терапию. Было показано, что двукратное увеличение уровня транскрипта коррелирует с наличием мутаций в гене BCR-ABL и развитием вторичной резистентности [14, 51].

Согласно литературным данным, в процессе терапии полный цитогенетический ответ удается достичь у 75–90% пациентов, получающих иматиниб в качестве терапии первой линии [7–9, 35, 36, 40]. Расчетная медиана выживаемости при лечении иматинибом составляет более 15 лет [7]. Лечение ИТК наиболее эффективно в хронической фазе заболевания, тогда как в фазе акселерации полный гематологический и цитогенетический ответ удается получить лишь в 71 и 24% случаев соответственно, а в фазе бластного криза прогноз остается неблагоприятным, медиана выживаемости составляет всего 6–8 месяцев [5, 23, 41]. Вместе с тем часть больных не достигают полного цитогенетического ответа (ПЦГО) или впоследствии его утрачивают. Риск цитогенетического рецидива и прогрессии болезни в фазу акселерации (ФА) или бластного криза (БК) при достижении большого молекулярного ответа (БМО) практически приближается к нулю, однако на фоне терапии иматинибом БМО получают только около половины пациентов. Клинические исследования по применению новых ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – нилотиниба и дазатиниба – в ХФ ХМЛ доказали их преимущество перед иматинибом в получении ПЦГО и БМО, а также и по снижению риска трансформации в ФА и БК и увеличению общей выживаемости [4, 48].

В России в последние годы вместо оригинальных препаратов иматиниба используются дженерики, эффективность и безопасность которых требует дополнительного изучения. Дженерик (англ. *generic drug*) – лекарственное

средство, продающееся под международным непатентованным названием, либо под патентованным названием, отличающимся от фирменного названия разработчика препарата. В регионах России существует проблема обеспечения больных ингибиторами тирозинкиназы 2 поколения (нилотинибом и дазатинибом) в связи с высокой стоимостью препаратов и отсутствием их в списке лекарственных средств, предоставляемых по федеральной программе “7 высокочастотных нозологий” [1].

Целью данного исследования явился анализ результатов терапии в группе больных хроническим миелолейкозом в г. Новосибирске в период с 2004 по 2016 гг.

Материал и методы

С января 2004 г. по июль 2016 г. в Городском гематологическом центре г. Новосибирска наблюдалось 104 больных хроническим миелолейкозом: в хронической фазе (86 человек), фазе акселерации (11 человек) и фазе бластного криза (7 человек).

Группа состояла из 42 мужчин (40,4%) и 62 женщин (59,6%). Возраст пациентов варьировал от 16 до 78 лет, средний возраст пациентов был равен 44,7±18,17 года. В последние годы отмечается устойчивая тенденция к диагностике хронического миелолейкоза в молодом возрасте: 35 больных в исследуемой группе (33,6%) – это молодые пациенты 16–40 лет.

Большинство больных (81 человек, 77,8%) начали принимать ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) в первые 6 месяцев с момента диагностики заболевания, 23 человека (22,1%) получали предшествующую терапию различными цитостатическими препаратами (гидроксимочевинной, курсами малых доз цитозара) и препаратами ИФ-альфа (Инtron, Реаферон), так как диагноз ХМЛ им был установлен до 2005 г.

Группа низкого риска по Sokal [47] диагностирована у 39 больных (37,5%), промежуточного – у 34 (32,7%), высокого – у 31 (29,8%). Всем больным до начала лечения ИТК было проведено цитогенетическое исследование костного мозга для выявления Ph-хромосомы, по показаниям – FISH исследование на наличие транслокации t(9;22). Молекулярный анализ на ген BCR/ABL при диагностике заболевания до 2014 г. проводился по показаниям, с 2014 г. – всем пациентам.

Иматиниб назначался в хронической фазе заболевания в дозе 400–600 мг в сутки, в фазе акселерации – 600–800 мг в сутки, бластного криза – 800 мг в сутки.

Для оценки выживаемости использовался метод подсчета кумулятивной доли выживших (метод Каплан–Мейера), за критерий статистической значимости принималось $p < 0,05$.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов проводился в группе пациентов, получавших терапию иматинибом более 12 месяцев (у 78 человек). В результате проводимой терапии полная

клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 98,7% больных (77 человек).

Частичный цитогенетический ответ ($ph+<35\%$) – у 3 человек (3,8% больных), полный ($ph+<0\%$) – у 60 (76,9%), таким образом, большой цитогенетический ответ получен у 80,7% пациентов.

Большой молекулярный ответ (уровень гена BCR/ABL $<0,01\%$) получен у 58,9% больных (46 человек), при этом стабильный полный молекулярный ответ (отсутствие выявляемого гена BCR/ABL при чувствительности метода 4,5 – 5 log в течение более 2 лет) – у 38,4% (30 человек).

В группе больных, у которых не удалось получить ПЦО (18 человек) первичная резистентность к иматинибу наблюдалась у 12 обследуемых (15,4%), вторичная – у 6 (7,7%) человек (четверо больных утратили ПКГО и ПЦО, двое – ПЦО и БМО). Мутации гена BCR/ABL выявлены у 2 обследованных: у одного – E255K, E275K и Y253H, у второго – M244T/731. У 6 больных с первичной резистентностью и у всех с вторичной при анализе выписки льготных рецептов и индивидуального ежемесячного расхода иматиниба установлено, что неэффективность терапии возникла в связи с нарушением пациентами дозы и режима приема препарата (12 человек из 18 – 66,6%).

В результате первичной или вторичной резистентности к иматинибу, 9 человек из 18 были переведены на терапию ингибиторами тирозинкиназы 2 поколения (ИТК): 6 человек на терапию препаратом дазатиниб (по 100 – 140 мг в сутки) и 3 больных – на терапию препаратом нилотиниб (800 мг в сутки). На фоне проводимой терапии ИТК 2 поколения у 8 человек из 9 сохраняется полный клинико-гематологический ответ (88,9%), у 5 – достигнут полный цитогенетический ответ (55,5%) и у 4 – большой молекулярный ответ (44,4%).

Таким образом, в целом при терапии ИТК I и II поколения полный цитогенетический ответ достигнут у 83,3% пациентов, большой молекулярный ответ – у 64,1% обследованных.

Переносимость ИТК была удовлетворительной у всех больных, принимающих иматиниб (78 человек). Наблюдались следующие гематологические и не гематологические побочные эффекты: из гематологических отмечена анемия – у 25 человек (32% больных), легкой степени – у 15 человек (19,2%), средней – у 10 (12,8%); тромбоцитопения – у 7 больных (8,2%), преобладала легкой степени тяжести (тромбоциты более 75 тыс. в 1 мкл).

Не гематологические побочные эффекты: диспепсический синдром – у 12 пациентов (15,4%), периорбитальные отеки – у 11 человек (14,1%); аллергические реакции – у 4 человек (5,1%), боли в мышцах и суставах – у 5 больных (6,4%). В целом частота побочных эффектов составляла 66,6%, из них частота токсичности 2–3 степени (требующая временной отмены или корректировки дозы препарата) отмечена в 11,5% (у 9 человек).

При приеме нилотиниба побочные эффекты встречались у 1 пациента из 3 (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, степень токсичности 1), не требующие корректировки дозы или отмены лекарственного препарата.

При приеме дазатиниба побочные эффекты наблюдались у 3 пациентов из 6 (лейкопения, тромбоцитопения, степень токсичности 1–2), требующие временной

отмены или снижения дозы принимаемого препарата.

В группе больных, получавших современную терапию ингибиторами тирозинкиназы, медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута, 5-летняя ОВ на ИТК I и II поколения составила 90%, 10-летняя ОВ составила 77%, расчетная 15-летняя ОВ – 62%. Данные показатели соответствуют результатам других авторов: Druker B.J. (2006), Kantarjian H.M. (2012), Henkes M. (2008), Зарицкого А.Ю. (2007) [2, 20, 37, 39].

Летальность пациентов за период с 2004 по 2016 гг. составила 20,2% (21 человек). При анализе выписки льготных рецептов на иматиниб, ежемесячного и ежегодного индивидуального расхода препарата установлено, что у 11 пациентов (52,4%) это было определено развитием первичной и вторичной резистентности к терапии ИТК и прогрессированием основного заболевания в результате постоянного нарушения больными рекомендаций врача и режима приема иматиниба. У 5 человек (23,8% случаев) летальность была связана с имеющейся у пациента сопутствующей патологией при достижении полного цитогенетического и большого молекулярного ответа (вторые опухоли – у двух человек, патология сердечно-сосудистой системы – у троих). Только в 23,8% случаев (5 больных) летальность связана с первичной резистентностью к ИТК и прогрессированием ХМЛ.

Заключение

Таким образом, благодаря современным методам терапии хронического миелолейкоза, в настоящее время можно говорить не только об увеличении продолжительности жизни и улучшении качества жизни больных при этом заболевании, но и о достижении длительной стойкой цитогенетической и молекулярной ремиссии. Возможность получения ответа тем выше, чем раньше от момента установления диагноза назначена терапия и чем лучше больной соблюдает рекомендации по дозировке и режиму приема препаратов.

Наблюдение за эффективностью терапии необходимо осуществлять, следуя рекомендациям European Leukemia Net, 2013 г. с регулярным контролем показателей гемограммы, миелограммы, цитогенетического исследования костного мозга и молекулярного исследования на уровень экспрессии гена BCR/ABL. Неудача терапии, прогрессирование в фазу акселерации и бластного криза связаны с первичной и вторичной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы, при этом более чем в половине случаев причина этому – плохая приверженность пациентов к проводимому лечению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Виноградова О.Ю., Куликов С.М., Куцев С.И. и др. Проблемы организации лечения хронического миелолейкоза в России // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 292–297.
2. Зарицкий А.Ю., Ломана Е.Г., Виноградова О.Ю., и др. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миело-

- лейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 8. – С. 17–22.
3. Зарицкий А.Ю., Ломаи Э.Г., Виноградова О.Ю. и др. Результаты многоцентрового исследования терапии Гливеком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 13–17.
4. Ломаи Э.Г., Зарицкий А.Ю. Нилотиниб – новый этап успеха в терапии хронического миелолейкоза // Современная онкология, экстравыпуск. – С. 7–12.
5. Лорие С.С., Курова Е.С., Семочкин С.В., Туркина А.Г. и др. Эффективность и безопасность терапии иматиниб мезилатом (Гливеком) больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 66–67.
6. Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., и др. Дополнительные хромосомные aberrации у пациентов с хроническим миелолейкозом // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 28–35.
7. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. – М., 2005. – С. 4–5.
8. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. – М., 2008. – С. 3–6.
9. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. и др. Эффективность терапии иматиниба мезилатом (Гливеком) в хронической фазе миелолейкоза // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 8. – С. 62–67.
10. Apperley J.F. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia // Lancet Oncol. – 2007. – Vol. 8. – P. 1018–1029.
11. Apperley J.F. Part II: Management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia // Lancet Oncol. – 2007. – Vol. 8. – P. 1116–1129.
12. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet // Blood. – 2006, Sep. 15. – Vol. 108 (6). – P. 1809–1820.
13. Branford S., Cross N.C.P., Hochhaus A. et al. Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukemia // Leukemia. – 2006. – Vol. 20 (11). – P. 1925–1930.
14. Branford S., Rudzki Z., Parkinson I. et al. Real-time quantitative PCR analysis can be used as a primary screen to identify patients with CML treated with imatinib who have BCR-ABL kinase domain mutations // Blood. – 2004. – Vol. 104. – P. 2926–2932.
15. Burgess M., Skaggs B.J., Shah N.P. et al. Comparative analysis of two clinically active BCR-ABL kinase inhibitors reveals the role of conformation-specific binding in resistance // PNAS. – 2005. – Vol. 102. – P. 3395–3400.
16. Deininger M.W. Nilotinib // Clin Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – P. 4027–4031.
17. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1031–1037.
18. Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E. et al. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL-positive cells // Nat. Med. – 1996. – Vol. 2. – P. 561–566.
19. Druker B.J. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML // Blood. – 2008. – Vol. 112. – P. 4808–4815.
20. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355 (23). – P. 2408–17.
21. Goldman J.M. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era // Blood. – 2007. – Vol. 110. – P. 2828–2837.
22. Golemiovic M., Verstovsek S., Giles F. et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of BCRABL, has in vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11. – P. 4941–4947.
23. Gordon M.Y. Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukemia: biology and treatment // Brit. J. Haematol. – 1996. – Vol. 95. – P. 10–20.
24. Hehlmann R., Berger U., Pfirrmann M. et al. Drug treatment is superior to allografting as firstline therapy in chronic myeloid leukemia // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 4686–4692.
25. Hehlmann R., Hochhaus A., Baccarani M. on behalf of the European LeukemiaNet: Chronic myeloid leukemia // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 342–350.
26. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib // Leukemia. – 2008. – Vol. 22. – P. 1200–1206.
27. Hochhaus A., Kantarjian H.M., Baccarani M. et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 2303–2309.
28. Hughes T., Branford S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukemia // Blood Rev. – 2006. – Vol. 20 (1). – P. 29–41.
29. Hughes T., Deininger M., Hochhaus A. et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results // Blood. – 2006. – Vol. 108 (1). – P. 28–37.
30. Hughes T.P., Kaeda J., Branford S. et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349 (15). – P. 1423–1432.
31. Jabbour E., Cortes J.E., Giles F. et al. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia // Cancer. – 2007. – Vol. 109. – P. 2171–2181.
32. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia. Semin Hemat. – 2007. – Vol. 44, Suppl. 1. – S1–S150.
33. Kantarjian H., Giles F., Wunderle L. et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2542–2551.
34. Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: A randomized phase 2 trial // Blood. – 2008. – Vol. 109. – P. 5143–5150.
35. Kantarjian H.M., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 97–100.
36. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome-positive chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon-alpha: follow-up results // Clin. Cancer Res. – 2002. – Vol. 8. – P. 2177–2187.
37. Kantarjian H.M., O'Brien S., Garcia-Manero G. et al. Very long-term follow-up results of imatinib mesylate therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alpha therapy // Cancer. – 2012. – Vol. 118 (12). – P. 3116–22.
38. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N. et al. Nilotinib (AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following

- imatinib resistance and intolerance // *Blood*. – 2008. – Vol. 110. – P. 3540–3546.
39. Henkes M., van der Kuip H., E Aulitzky W. Therapeutic options for chronic myeloid leukemia: focus on imatinib (Gleevec®) // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4 (1). – P. 163–187.
 40. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 994–1004.
 41. Plosker G.J., Robinson D.M. Nilotinib // *Drugs*. – 2008. – Vol. 68. – P. 449–459.
 42. Puttini M., Coluccia A.M.L., Boschelli F. et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel src-abl inhibitor, against imatinib-resistant BCR-ABL neoplastic cells // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 11314–11322.
 43. Quintas-Cardama A., Cortes J. Molecular biology of BCR-ABL1-positive chronic myeloid leukemia // *Blood*. – 2009. – Vol. 113. – P. 1619–1630.
 44. Shah N., Tran C., Lee F.Y. et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. – 2004. – 305:399–401.
 45. Shah N.P., Kantarjian H.M., Kim D.W. et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3204–3212.
 46. Silver R.T., Woolf S.H., Hehlmann R. et al. An evidencebased analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American Society of Hematology // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – P. 1517–1536.
 47. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., Tura S., Gomez G.A. et al. // *Blood*. – 1984. – Vol. 63. – P. 789–799.
 48. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12 (24). – P. 7374–7379.
 49. Talpaz M., Shah P.S., Kantarjian H. et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2531–2541.
 50. Tokarski J.S., Newitt J.A., Chang C.Y.J. et al. The structure of dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutation // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 5790–5797.
 51. Wang L., Knight K., Lucas C. et al. The role of serial BCR-ABL transcript monitoring in predicting the emergence of BCR-ABL kinase mutations in imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia // *Haematologica*. – 2006. – Vol. 91. – P. 235–239.
 52. Weisberg E., Manley P.W., Breitentein W. et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant BCR-ABL // *Cancer Cell*. – 2005. – Vol. 7. – P. 129–141.

Поступила 23.11.2016

Сведения об авторах

Лямкина Анна Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: anna_lyam@mail.ru.

Поспелова Татьяна Ивановна, докт. мед. наук, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, заслуженный врач РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

E-mail: post_gem@mail.ru.

Маслова Людмила Михайловна, заведующая гематологическим консультационным центром ГБУЗ НСО “ТКБ № 2”, г. Новосибирск.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: post_gem@mail.ru.

Нечунаева Ирина Николаевна, канд. мед. наук, зав. отделением гематологии ГБУЗ НСО “Городская клиническая больница № 2”, г. Новосибирск.

E-mail: nech_ir@mail.ru.

Колесникова Мария Александровна, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: marija.com.ka@mail.ru.

Мезит Елена Викторовна, клинический ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

E-mail: post_gem@mail.ru.