

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Резистентность хронического миелолейкоза к ингибиторам тирозинкиназ: 10 лет изучения профиля мутаций гена *BCR-ABL* в России (2006–2016 гг.)

Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A 10-Year Study of *BCR-ABL* Gene Mutation Profile in Russia (2006–2016)

В.В. Тихонова^{1,2}, *М.А. Исаков*³, *В.А. Мисюрин*¹,
Ю.П. Финашутина^{1,2}, *Л.А. Кесаева*^{1,2}, *Н.А. Лыжко*¹,
*И.Н. Солдатова*², *Н.Н. Касаткина*¹, *Е.Н. Мисюрин*⁴,
А.В. Мисюрин^{1,2}

VV Tikhonova^{1,2}, *MA Isakov*³, *VA Misyurin*¹,
YuP Finashutina^{1,2}, *LA Kesaeva*^{1,2}, *NA Lyzhko*¹,
*IN Soldatova*², *NN Kasatkina*¹, *EN Misyurina*⁴,
AV Misyurin^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

¹NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

²ООО «ГеноТехнология», ул. Профсоюзная, д. 104, Москва, Российская Федерация, 117485

²GenoTekhnologiya, 104 Profsoyuznaya str., Moscow, Russian Federation, 117485

³ЗАО «Астон Консалтинг», ул. Шаболовка, д. 31г, Москва, Российская Федерация, 115162

³Aston Consulting, 31g Shabolovka str., Moscow, Russian Federation, 115162

⁴ГКБ № 52, ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

⁴Municipal Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya str., Moscow, Russian Federation, 123182

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. Мутации киназного домена гена *BCR-ABL* — наиболее частая причина резистентности к ингибиторам тирозинкиназ.

Background. Kinase domain mutations of *BCR-ABL* gene is the most common cause of tyrosine kinase inhibitor resistance.

Цель. Представить данные о прогностической значимости динамики мутаций гена *BCR-ABL* у российских пациентов за последние 10 лет.

Aim. To present the data on prognostic value of *BCR-ABL* mutation burden in Russian patients over the last 10 years.

Материалы и методы. В исследование включено 1885 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ, обследовавшихся в период с 2006 по 2016 г. Точечные мутации гена *BCR-ABL* в образцах мРНК анализировали с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования по Сэнгеру.

Materials & Methods. The study included 1885 chronic myeloid leukemia (CML) patients with tyrosine kinase inhibitor resistance who were followed up from 2006 to 2016. *BCR-ABL* point mutations in mRNA samples were analyzed by means of polymerase chain reaction and subsequent Sanger sequencing.

Результаты. У 1257 больных ХМЛ с признаками резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ уровень экспрессии *BCR-ABL* был > 1%. Мутации *BCR-ABL* обнаружены у 31,8 % из них. Общее количество обнаруженных мутаций составило 467 (70 видов мутаций). Общее число больных с устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназ, связанной с мутациями, снижалось от 36,6 (2006–2008 гг.) до 24,95 % (2013–2016 гг.) со значительным падением (до 23,12 %) в 2014 г. Частота выявления иматиниб-резистентных мутаций и мутации F359V постепенно снизилась в период с 2010–2011 по 2014–2015 гг. Уровень F317L, обуславливающий резистентность к дазатинибу, в 2015 г. значительно вырос. Частота T315I максимально возросла к 2014 г. и затем постепенно снижалась. Частота устойчивости, связанной с мутациями, зависит от региона РФ.

Results. In 1257 CML patients with signs of tyrosine kinase inhibitor resistance *BCR-ABL* expression level was > 1%. *BCR-ABL* mutations were detected in 31.8 % of patients. Total mutation count was 467 (70 mutation types). Total count of patients with mutation-associated tyrosine kinase inhibitor resistance decreased from 36.6 % (2006–2008) to 24.95 % (2013–2016) and to marked decrease of 23.12 % in 2014. Detection rate of imatinib-resistant mutations and F359V mutation was shown to decrease within the period from 2010–2011 to 2014–2015. F317L level, which is responsible for dasatinib resistance, considerably increased in 2015. T315I frequency was the highest in 2014, afterwards it was gradually decreasing. Mutation-associated resistance rates varied by region of the Russian Federation.

Заключение. Выявление закономерностей возникновения мутаций у пациентов с ХМЛ может иметь важное значение для долговременного прогноза развития устойчивости и более успешного планирования терапии.

Conclusion. The analysis of trends of mutation incidence in patients with CML can be of extreme significance in long-term prognosis of resistance development and in improvement of treatment planning.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, мутации киназного домена *BCR-ABL*, таргетная терапия, резистентность.

Keywords: chronic myeloid leukemia, kinase domain mutations of *BCR-ABL* gene, targeted therapy, resistance.

Получено: 22 января 2018 г.

Принято в печать: 16 апреля 2018 г.

Received: January 22, 2018

Accepted: April 16, 2018

Для переписки: Вера Вячеславовна Тихонова, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(967)008-02-84; e-mail: brilfor@mail.ru

For correspondence: Vera Vyacheslavovna Tikhonova, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(967)008-02-84; e-mail: brilfor@mail.ru

Для цитирования: 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. 2018;11(3):227–33.

For citation: Tikhonova VV, Isakov MA, Misyurin VA, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A 10-Year Study of *BCR-ABL* Gene Mutation Profile in Russia (2006–2016). Clinical oncohematology. 2018;11(3):227–33.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-227-233

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-227-233

ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет в связи с появлением новых технологий произошли большие изменения в диагностике и лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ). Несмотря на то что первый ингибитор тирозинкиназ (ИТК) иматиниб используется в терапии ХМЛ уже более 15 лет, а с 2005 г. препарат включен в стандарты лечения первой линии, не менее $\frac{1}{3}$ пациентов проявляют к нему резистентность. С 2006 г. и до настоящего времени наиболее часто упоминаемой причиной резистентности к ИТК являются мутации киназного домена гена *BCR-ABL* [1]. Частота резистентности, вызванной мутациями, колеблется от 40 до 90 % в зависимости от метода определения и фазы заболевания. Как правило, в результате точечных мутаций происходит аминокислотная замена в участках белка, необходимых для непосредственной связи с молекулой иматиниба, или белок переходит в активную конформацию, в то время как иматиниб связывается только с неактивной его конформацией. В результате иматиниб не может взаимодействовать с молекулой *BCR-ABL* с прежней эффективностью.

Начиная с 2007 г. в клиническую практику внедрены ИТК второго поколения (ИТК2) и появилась возможность перевода резистентных к иматинибу пациентов на вторую линию терапии. Поскольку некоторые мутации вызывают резистентность и к ИТК2, возникла необходимость предварительной оценки мутационного статуса перед сменой терапии. В 2009 г. в рекомендациях Европейской сети по изучению лейкозов (European Leukemia Net) определение первичной последовательности мРНК *BCR-ABL* указано в качестве обязательного анализа для всех больных ХМЛ с недостаточным первичным ответом на терапию иматинибом [2].

Данные исследований чувствительности к ИТК *in vitro* (50%-я ингибирующая концентрация, IC_{50}) изначально использовались как приблизительный ориентир при выборе терапии тем или иным препаратом, особенно при обнаружении редко встречающихся вариантов мутаций *BCR-ABL* [3]. Несмотря на то что не все мутации обязательно и одинаково вызывают

резистентность к каждому из упоминаемых препаратов, определился наиболее оптимальный вариант схемы смены лечения. При выявлении мутаций Y253F/H, E255K/V, F359V/C/I снижается эффективность лечения нилотинибом, поэтому назначают лечение дазатинибом. При обнаружении мутаций F317L/V/I/C, V299L, Q252H, T315A не рекомендуется терапия дазатинибом и назначается нилотиниб. В случае выявления T315I оба препарата оказываются неэффективны.

Согласно исследованиям, проведенным в различных странах, спектр мутаций, частота обнаружения и доля ассоциированной с мутациями устойчивости оказываются примерно одинаковыми [4–8]. Наиболее часто встречающимися мутациями гена *BCR-ABL* (суммарно 85 %), связанными с резистентностью к иматинибу, являются семь: M244V, G250E, Y253F/H, E255K/V, T315I, M351T и F359V. Помимо этого часто определяются F317L, V299L, L248V и H396R. Кроме того, появление мутаций киназного домена *BCR-ABL* зависит от назначенного ИТК. Срок возникновения мутаций оказался меньше у пациентов, принимавших иматиниб, чем у тех, кто получал гидроксимочевину [9].

Поскольку препараты ИТК2 не ингибируют клоны с мутацией T315I, изначально единственной эффективной терапией для этой категории больных считалась трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [10]. Однако с 2013 г. в США, а затем и в других странах был одобрен к применению препарат третьей линии понатиниб. Кроме того, разрабатывается большое количество новых препаратов для преодоления этого варианта резистентности; некоторые находятся сейчас на разных стадиях клинических исследований [11].

Предполагается, что у пациентов с резистентностью к иматинибу при терапии нилотинибом или дазатинибом происходит селекция резистентных к этим препаратам клонов. Соответственно у этих больных более высокий риск возникновения новых мутаций, вызывающих резистентность к ИТК2 [10]. При терапии нилотинибом после неудачи лечения иматинибом чаще обнаруживаются Y253F/H, E255K/V, F359V/C/I, при терапии дазатинибом — F317L/V и

V299L, увеличивается частота T315I. Кроме того, при лечении дазатинибом у резистентных к иматинибу пациентов начинают появляться дазатиниб-резистентные мутации вдобавок к уже имеющимся иматиниб-резистентным. Около 40 % таких резистентных клонов несут двойные мутации и проявляют высокую устойчивость ко всем ИТК2, а некоторые — и к ИТК3 (понатинибу) [12].

Таким образом, принимая во внимание значительные изменения в практике терапии ХМЛ за последние 10 лет и вероятность селективного отбора мутаций киназного домена *BCR-ABL*, можно было ожидать изменение спектра и частоты возникающих мутаций за эти годы. В представленном исследовании приведены данные об изменениях в частоте обнаружения мутаций гена *BCR-ABL* у больных ХМЛ с резистентностью к терапии ИТК, в 2006–2016 гг. наблюдавшихся в различных гематологических клиниках России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании рассмотрены результаты определения мутаций в 2074 образцах РНК, полученных из периферической крови 1885 взрослых больных ХМЛ с признаками резистентности к терапии ИТК за период с 2006 по 2016 г., которые наблюдались в 113 клиниках из 81 города России. Больные ХМЛ находились в различных фазах заболевания. Эффективность терапии ИТК контролировали с помощью количественной оценки экспрессии гена *BCR-ABL* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Тотальную РНК из ядерных клеток клинических образцов крови выделяли лизисом в гуанидин-изотиоцианатном буфере с последующей фенольной обработкой. Затем проводили реакцию обратной транскрипции с получением кДНК с использованием специфического праймера R-ABLmut1 (5'-TGA-GGC-ATC-TCA-GGC-ACG-TC-3').

После получения кДНК следовало 2 раунда ПЦР (ПЦР-1 и ПЦР-2). Для ПЦР-1 использовали в качестве матрицы $1/10$ объема реакционной смеси после ревертазной реакции, которая содержала кДНК, а для ПЦР-2 — $1/10$ реакционной смеси после ПЦР-1.

Праймеры для ПЦР-1: 5 BCR 5'-GAA-GCT-TCT-CCC-TGA-CAT-CCG-T-3', R-ABLmut1 5'-TGA-GGC-ATC-TCA-GGC-ACG-TC-3'.

Праймеры для ПЦР-2: F-ABLmut 5'-GCA-AGC-TCT-ACG-TCT-CCTCC-3', R-ABLmut2 5'-AAG-GTA-GTC-ACA-GCC-CCA-CG-3'.

Условия ПЦР-1 и ПЦР-2: денатурация при температуре 94 °C в течение 30 с, отжиг — при 60 °C, синтез — при 72 °C, 30 циклов. Продукты ПЦР анализировали и очищали с использованием 10% полиакриламидного геля.

Секвенирование проводили с помощью набора реактивов BigDye® Terminator 3.1v Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США) по рекомендациям производителя. Для секвенирующей реакции в прямом направлении использовали праймер F-ABLmut, в обратном — R-ABLmut2. После проведения секвенирующих реакций продукты ПЦР очищали с помощью

набора BigDye® XTerminator Purification Kit (Applied Biosystems, США). Продукты секвенирующей реакции разделяли и анализировали с использованием генетического анализатора ABI PRISM® 310 (Applied Biosystems, США).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программ SPSS 22.0 (IBM, США) и Excel 2013 (Microsoft, США). Частоту мутаций сравнивали с помощью критерия χ^2 . Парные сравнения проводили, используя двусторонний *t*-критерий для независимых переменных. Расчет 95%-го доверительного интервала для частот осуществляли методом Клоппера—Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 628 из 1885 больных ХМЛ с признаками резистентности к терапии ИТК уровень экспрессии *BCR-ABL* был менее 1 %, а у 1257 больных ХМЛ — более 1 % (потеря большого молекулярного ответа). Среди пациентов было 519 (41,3 %) мужчин и 738 (58,7 %) женщин, медиана возраста 50 лет (диапазон 15–74 года). Из 1257 пациентов мутации киназного домена обнаружены у 400 (31,8 %), тогда как 857 пациентов не имели мутаций. Поскольку у некоторых больных были выявлены двойные и тройные мутации, общее их количество составило 467 (70 видов), включая делеции, обнаруженные преимущественно в экзоне 7.

Общее количество устойчивости к ИТК, связанной с мутациями, варьировало от 50 до 22,58 %. С течением времени отмечалось снижение доли мутационной устойчивости от 36,6 (среднее значение за 2006–2008 гг.) до 24,95 % (среднее значение за 2013–2016 гг.) со значительным снижением (до 23,12 %) в 2014 г. Среднее количество за весь период составило 31,8 % (рис. 1). Снижение частоты возникновения мутаций согласуется с более частым использованием ИТК2 в терапии и с тем, что лейкозный клон при применении ИТК2 исчезает быстрее и в результате не успевает приобрести большое количество мутаций [13].

В динамике частоты отдельных мутаций выявлены значимые изменения. Частота обнаружения G250E и M244V постепенно снизилась в период с 2011 по 2014–2015 гг. ($p = 0,031$ и $p = 0,018$ соответственно), затем их количество незначительно увеличилось. Мутация F359V, вызывающая резистентность к нилотинибу, также встречалась реже в 2014 г., чем до 2010 г. ($p = 0,026$), как и F317L, вызывающая резистентность к дазатинибу, но в 2015 г. частота мутации F317L значительно возрастает ($p = 0,04$). С 2014 г. (по сравнению с 2010 г.) заметно повысилась частота определения T315I ($p = 0,003$), и хотя в 2015 г. ее было в 1,5 раза меньше, чем в 2014 г., тем не менее она встречалась чаще, чем в 2010 г. ($p = 0,02$) (рис. 2). Самые значительные изменения в частоте обнаружения касаются мутаций T315I и F317L в 2013–2015 гг., что также соотносится с более частым использованием ИТК2 в последние годы. Для ИТК2 (нилотиниб и дазатиниб)

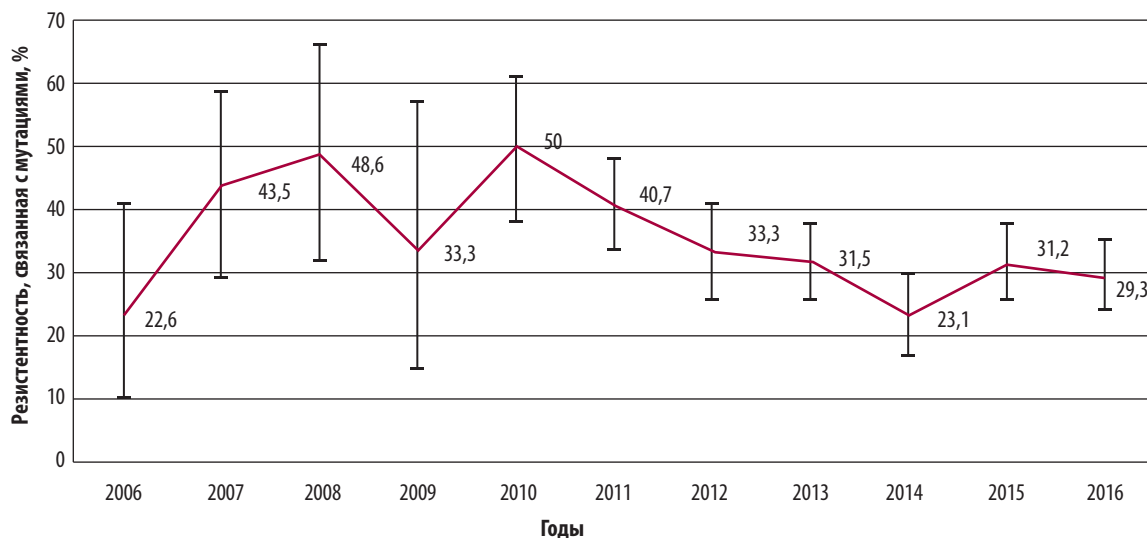


Рис. 1. Резистентность к терапии, связанная с мутациями

Fig. 1. Mutation-associated resistance to therapy

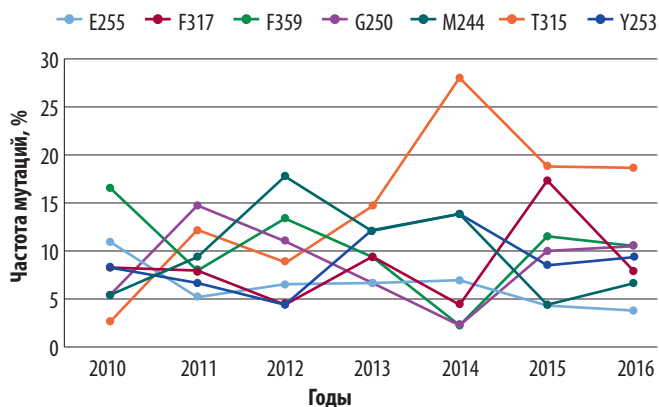


Рис. 2. Динамика частоты обнаружения мутаций

Fig. 2. Changes in mutation detection rate

показано преимущество перед иматинибом в частоте и скорости достижения полного цитогенетического и молекулярных ответов в первой линии терапии ХМЛ. Они были одобрены для применения в первой линии терапии. Ожидаемым эффектом могло быть снижение частоты выявления мутаций при применении ИТК2 в первой линии терапии [14], а также учащение мутаций, вызывающих устойчивость к этим препаратам. Показано, что пациенты, получающие терапию дазатинибом и нилотинибом, имеют более узкий спектр мутаций, меньше мутаций фосфатного домена и множественных, но больше Т315I [15].

При этом за 10 лет (2006–2016 гг.) частотное распределение мутаций остается практически стабильным ($p = 0,115$), что говорит о незначительных изменениях терапии по России в целом либо о не столь существенном влиянии смены терапии на возникновение мутаций. Следует отметить, что хотя нилотиниб и дазатиниб одобрены для применения в первой линии терапии, на этом этапе они используются редко, принимая во внимание их более высокую стоимость, а также появление в последнее время недорогих дженериков иматиниба. В первой линии терапии иматиниб применяют в 88 % случаев. Только

1,5 % больных получают нилотиниб или дазатиниб в первой линии [16]. У детей также, несмотря на большую эффективность ИТК2, препаратом первой линии в лечении ХМЛ остается иматиниб, а показаниями к назначению ИТК2 считается непереносимость/резистентность к иматинибу [17].

По сравнению с данными исследований за 2006–2012 гг. [14] общая частота мутаций в целом за период 2006–2016 гг. имеет некоторые отличия. Некоторые мутации, вызывающие резистентность к ИТК2, стали встречаться несколько чаще: Т315I (15,4 vs 12,6 %; $p = 0,29$), F317L (8,6 vs 7,9 %; $p = 0,026$), Y253N (7,5 vs 6,5 %; $p = 0,601$), хотя замена F359V/C/I осталась на прежнем уровне около 9 % ($p = 0,701$). При этом мутации, вызывающие резистентность только к иматинибу, выявлялись несколько реже: G250E (10,7 vs 12,6 %; $p = 0,435$), H396R (3,9 vs 6,5 %; $p = 0,107$), L248V (2,8 vs 3,9 %; $p = 0,381$). Общая частота нуклеотидных замен представлена на рис. 3, аминокислотных замен — на рис. 4. Показаны наиболее частые мутации, остальные мутации составляли менее 1 %. Самыми часто встречающимися мутациями также остаются Т315I, G250E, M244V, F317L, Y253N, F359V, E255K, что согласуется с литературными данными, и только мутация M351T обнаруживается реже (2,36 %).

Как уже отмечалось, среди участников исследования было 519 мужчин и 738 женщин. Если до 2016 г. число женщин в группе резистентных больных ХМЛ без мутаций было выше, чем мужчин (72,3 vs 63,2 %; $p = 0,001$), то за период по 2016 г. включительно число женщин в этой группе статистически значимо не отличалось от мужчин (65,9 vs 70,2 %; $p = 0,107$). Частота отдельных мутаций у женщин и мужчин несколько отличается. Например, у женщин статистически значимо чаще встречается H396R ($p = 0,034$). Кроме того, у женщин несколько чаще выявляются мутации Y253N и F317L, а у мужчин — M244V (рис. 5).

Устойчивость, связанная с мутациями, зависит от региона РФ. Самый низкий процент отмечен в Уральском федеральном округе и в Москве, а в Северо-Кавказском и Дальневосточном федеральных округах

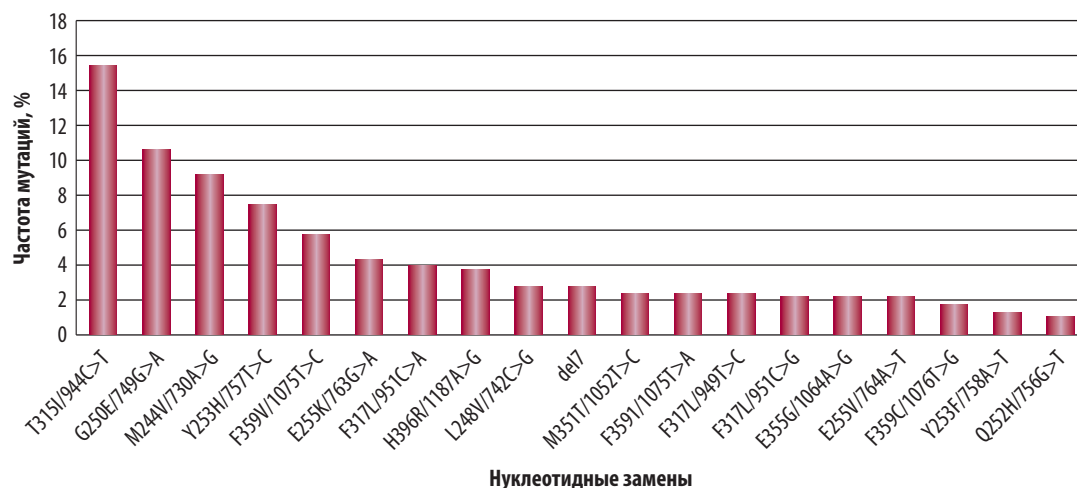


Рис. 3. Общая частота обнаружения мутаций (нуклеотидные замены)

Fig. 3. Overall mutation detection rate (nucleotide substitutions)

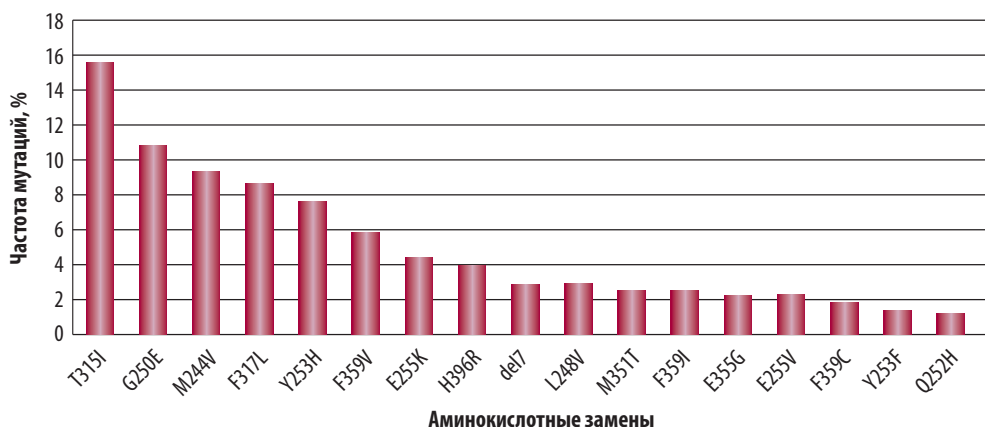


Рис. 4. Общая частота обнаружения мутаций (аминокислотные замены)

Fig. 4. Overall mutation detection rate (amino acid substitutions)

он почти в 2 раза выше ($p = 0,005$), что может быть обусловлено как этническими различиями, так и различиями в терапевтической практике (рис. 6). Частота отдельных мутаций по округам отличается незначительно ($p = 0,64$), однако число мутаций, вызывающих резистентность к ИТК2, в Москве и Центральном федеральном округе оказалось несколько выше по сравнению с остальными регионами (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку отдельные мутации киназного домена *BCR-ABL* могут быть связаны с разными вариантами устойчивости к ИТК, выявление закономерностей возникновения мутаций у пациентов с ХМЛ, получающих ИТК, очень важно для долговременного прогноза развития устойчивости и более успешного планирования терапии. Располагая данными о том, на какой территории, в какой момент и через какое время можно ожидать селективный отбор конкретной мутации с результирующей резистентностью, можно предпринимать меры по изменению терапии для корректировки этого эффекта.

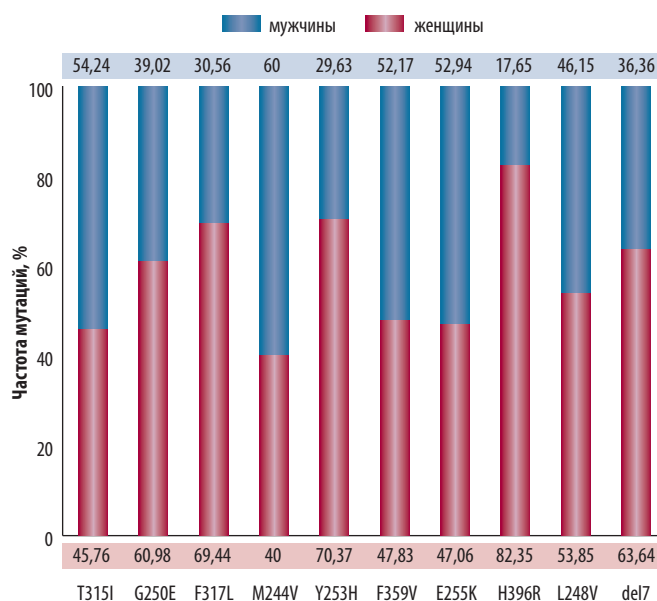


Рис. 5. Частота обнаружения мутаций у мужчин и женщин

Fig. 5. Mutation detection rate in men and women



Рис. 6. Резистентность к терапии, связанная с мутациями, по различным федеральным округам (ФО)

Fig. 6. Mutation-associated resistance to therapy in different federal districts (ФО) of Russia

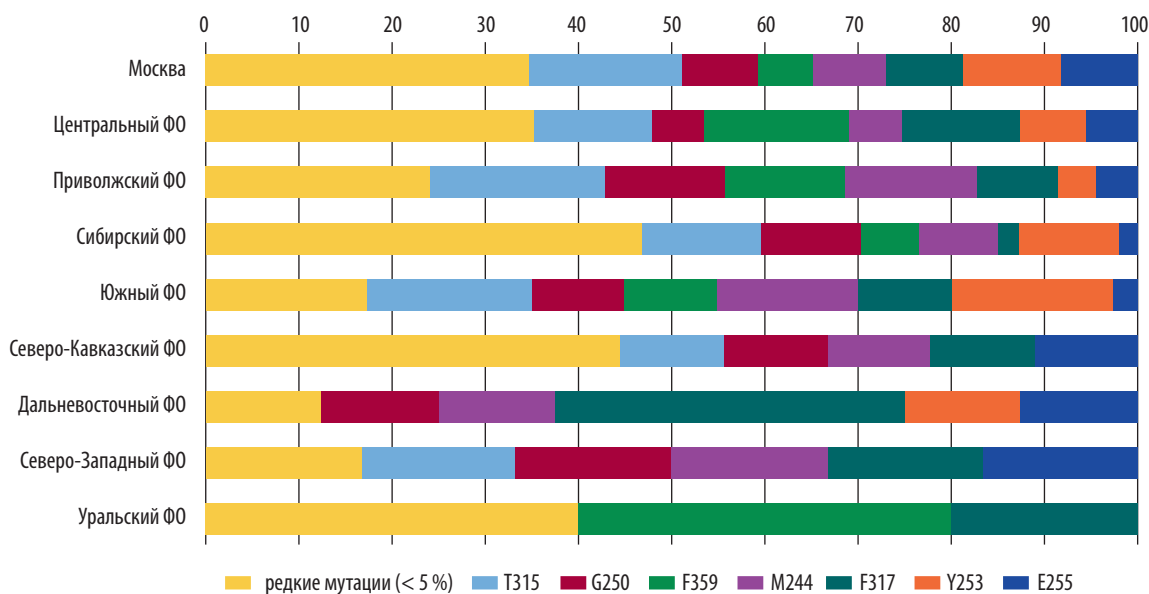


Рис. 7. Частота обнаружения мутаций по различным федеральным округам (ФО)

Fig. 7. Mutation detection rate in different federal districts (ФО) of Russia

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках НИР № 0507-2014-0185 «Исследование мутаций гена BCR-ABL у больных хроническим миелолейкозом, резистентных к терапии ингибиторами тирозинкиназной активности».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.В. Тихонова, Е.Н. Мисюрина, А.В. Мисюрин.

Сбор и обработка данных: В.В. Тихонова, В.А. Мисюрин, Ю.П. Финашутина, Л.А. Кесаева, Н.А. Лыжко, И.Н. Солдатова, Н.Н. Касаткина, Е.Н. Мисюрина, А.В. Мисюрин.

Предоставление материалов исследования: Е.Н. Мисюрина, А.В. Мисюрин.

Анализ и интерпретация данных: В.В. Тихонова, М.А. Исаков, А.В. Мисюрин.

Подготовка рукописи: В.В. Тихонова, В.А. Мисюрин, А.В. Мисюрин.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Благодарим врачей-гематологов за предоставленный клинический материал: М.А. Волкову, В.Л. Иванову, Н.В. Новицкую, Е.Г. Аршанскую, И.Г. Лазарева, Т.И. Поспелову, И.А. Блажиевич, Н.П. Домникову, Т.С. Константинову, Л.Л. Высоцкую, А.К. Голенкова, Е.М. Володичеву, В.А. Лапина, Л.В. Заклякову, Е.Г. Овсянникову, И.Л. Давыдкина, Т.И. Колошейнову, С.Р. Горячеву, А.С. Приступу, Р.А. Голубенко, Л.В. Гаврилову, С.А. Волкову, Г.Б. Кучму, Л.В. Анчукову, Н.А. Вопилину, А.Н. Гавриленко, Г.А. Гайсарову, И.И. Гушанскую, Ю.А. Дунаева, Н.Б. Есефьеву, Н.А. Калинову, К.Д. Капланова, Т.С. Капорскую, Е.Г. Кириллову, Т.А. Киселеву, Т.Ю. Клиторченко, М.В. Косинову, Л.М. Ялунину, О.М. Хомчук, О.М. Фалькович, Г.А. Митрофанову, В.З. Молостову, И.И. Мулину, В.В. Пилюшину, Ж.В. Попову, Т.С. Тикунову, В.С. Скату, В.С. Скату,

Т.М. Толстокорую, В.А. Тумакову, Т.В. Чагорову, М.М. Чукавину, Р.Г. Штыбель, В.В. Яблокову, Е.А. Самышину, Е.В. Сокурову.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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;12(24):7374–9. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-06-1516.
2. Baccharani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):6041–51. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779.
3. Soverini S, Rosti G, Iacobucci I, et al. Choosing the best second-line tyrosine kinase inhibitor in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients harboring Bcr-Abl kinase domain mutations: how reliable is the IC50? *Oncologist.* 2011;16(6):868–76. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0388.
4. Овсянникова Е.Г., Капланов К.Д., Клиточенко Т.Ю. и др. Мутационный статус резистентных к иматинибу больных хроническим миелолейкозом. *Онкогематология.* 2012;4:16–24.
[Ovsyannikova EG, Kaplanov KD, Klitochenko TYu, et al. Mutation status of chronic myeloid leukemia patients with imatinib resistance. *Onkogematologiya.* 2012;4:16–24. (In Russ)]
5. Patkar N, Ghodke K, Joshi S, et al. Characteristics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia from India: not just missense mutations but insertions and deletions are also associated with TKI resistance. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(11):2653–60. doi: 10.3109/10428194.2016.1157868.
6. Elnahass YH, Mahmoud HK, Ali FT, et al. Abl Kinase Domain Mutations in Imatinib-treated Egyptian Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *J Leuk.* 2013;1(1):106. doi: 10.4172/2329-6917.1000106.
7. Awidi A, Ababneh N, Magablah A, et al. ABL Kinase Domain Mutations in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Jordan. *Genet Test Mol Biomark.* 2012;16(11):1317–21. doi: 10.1089/gtmb.2012.0147.
8. Elias MH, Baba AA, Husin A, et al. Contribution of BCR-ABL kinase domain mutations to imatinib mesylate resistance in Philadelphia chromosome positive Malaysian chronic myeloid leukemia patients. *Hematol Rep.* 2012;4(4):e23. doi: 10.4081/hr.2012.e23.
9. Vaidya S, Vundinti BR, Shanmukhaiah C, et al. Evolution of BCR/ABL Gene Mutation in CML Is Time Dependent and Dependent on the Pressure Exerted by Tyrosine Kinase Inhibitor. *PLoS One.* 2015;10(1):e0114828. doi: 10.1371/journal.pone.0114828.
10. Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Лазарева О.В., Туркина А.Г. Мутации киназного домена гена BCR-ABL при хроническом миелолейкозе. *Клиническая онкогематология.* 2012;5(1):13–21.
[Chelysheva EYu, Shukhov OA, Lazareva OV, Turkina AG. Kinase domain mutations of BCR-ABL gene in patients with chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012;5(1):13–21. (In Russ)]
11. Kimura S, Ando T, Kojima K. BCR-ABL Point Mutations and TKI Treatment in CML Patients. *J Hematol Transfus.* 2014;2(3):1022.
12. Soverini S, de Benedittis C, Mancini M, Martinelli G. Mutations in the BCR-ABL1 Kinase Domain and Elsewhere in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymph Myel Leuk.* 2015;15(Suppl):S120–8. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.035.
13. Soverini S, De Benedittis C, Papayannidis C, et al. Drug resistance and BCR-ABL kinase domain mutations in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia from the imatinib to the second-generation tyrosine kinase inhibitor era: The main changes are in the type of mutations, but not in the frequency of mutation involvement. *Cancer.* 2014;120(7):1002–9. doi: 10.1002/cncr.28522.
14. 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):102–9. doi: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-102-109.
[Misyurin AV, Misyurina EN, Tikhonova VV, et al. BCR-ABL gene kinase domain mutation frequency in imatinib resistant chronic myeloid leukemia patients. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal.* 2016;15(4):102–9. doi: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-102-109. (In Russ)]
15. Hughes TP, Saglio G, Quintas-Cardama A, et al. BCR-ABL1 mutation development during first-line treatment with dasatinib or imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia.* 2015;29(9):1832–8. doi: 10.1038/leu.2015.168.
16. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Фоминых М.С. Дженерики иматиниба: мифы и реальность (обзор литературы и собственные данные). *Клиническая онкогематология.* 2014;7(3):311–6.
[Abdulkadyrov KM, Shuvaev VA, Fominykh MS. Imatinib Generics: Myths and Reality (Literature Review and Our Experience). *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2014;7(3):311–6. (In Russ)]
17. Валиев Т.Т., Левашов А.С., Сенжапова Э.Р. Таргетные препараты в детской онкологии. *Онкопедиатрия.* 2016;3(1):8–15. doi: 10.15690/onco.v3i1.1524.
[Valiev TT, Levashov AS, Senzhapova ER. Targeted Drugs in Pediatric Oncology. *Onkopediatriya.* 2016;3(1):8–15. doi: 10.15690/onco.v3i1.1524. (In Russ)]