

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-006.446.8-085

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-306-314>

Поступила в редакцию 28.12.2017

Received 28.12.2017

М. В. Борисевич

*Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
д. Боровляны, Республика Беларусь*

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Аннотация. Включение иматиниба в первую линию лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) у детей позволило кардинально повысить их выживаемость. Однако примерно у 20–30 % пациентов при лечении иматинибом в первой линии развивается первичная или вторичная резистентность. С целью выявления прогностических факторов, определяющих характер течения ХМЛ, проведен мониторинг минимальной остаточной болезни на фоне длительного приема иматиниба, определены варианты химерного онкогена *BCR/ABL* у 22 пациентов 0–17 лет. Показано, что более раннее наступление большого молекулярного ответа достоверно улучшает бессобытийную выживаемость, снижая риск прогрессирования ХМЛ, а результаты лечения у пациентов с *b3a2* вариантом молекулярного транскрипта лучше, чем у пациентов с *b2a2* вариантом.

Таким образом, своевременная коррекция терапии в соответствии с данными мониторинга глубины молекулярного ответа позволила достичь высоких показателей общей выживаемости детей с ХМЛ.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, дети, выживаемость, минимальная остаточная болезнь, иматиниб

Для цитирования: Борисевич, М. В. Первая линия лечения хронического миелоидного лейкоза у детей и подростков в Республике Беларусь / М. В. Борисевич // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 306–314. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-306-314>

M. V. Borisevich

Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, v. Borovliany, Republic of Belarus

FIRST LINE OF TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Abstract. Survival was cardinally increased after introducing Imatinib into the first line of therapy of chronic myeloid leukemia (CML) in children. However primary or second resistance was observed in 20–30 % of patients. For the purpose of detection of prognostic factors, a minimal residual disease was monitored in 22 patients at an age of 0–17 years. Furthermore, different variants of *BCR/ABL* transcript were identified. The results showed that patients with an early major molecular response and a *b3a2* variant of the *BCR/ABL* transcript had significantly better results of treatment. In conclusion, a regular monitoring of a deep molecular response and a further correction of therapy allowed one to increase long-term overall survival in children with CML.

Keywords: chronic myeloid leukemia, children, survival, minimal residual disease, Imatinib

For citation: Borisevich M. V. First line of treatment of chronic myeloid leukemia in children and adolescents in the Republic of Belarus. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 306–314 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-3-306-314>

Введение. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – миелопролиферативное заболевание, в основе которого лежит образование в стволовых клетках химерного онкогена *BCR/ABL*, продуктом которого является белок p210 с повышенной тирозинкиназной активностью. В зависимости от локализации точки разрыва могут возникать различные типы химерного транскрипта *BCR/ABL*. У подавляющего большинства пациентов с ХМЛ обнаруживают транскрипты *e13a2(b2a2)* или *e14a2(b3a2)* [1].

Иматиниб как ингибитор тирозинкиназы (ИТК) был рекомендован в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с ХМЛ. До начала использования ИТК у детей использовались препараты интерферона и, как единственный радикальный метод лечения, аллогенная транс-

плантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Активное внедрение препарата группы ИТК иматиниба в «детские» схемы лечения ХМЛ повлияло на тактику в отношении проведения алло-ТГСК в первую линию терапии.

ХМЛ у детей до 18 лет редкое заболевание, поэтому сведения о результатах лечения иматинибом в данной возрастной группе немногочисленны. Многолетнее изучение минимальной остаточной болезни у взрослых пациентов с ХМЛ на фоне лечения иматинибом показало, что, несмотря на достигнутый полный цитогенетический ответ (ПЦО), еще длительное время может определяться молекулярный транскрипт *BCR/ABL*. Изучение глубины молекулярного ответа в определенные сроки и его кинетики на фоне продолжающегося лечения иматинибом важны для прогнозирования течения и исхода заболевания [2].

Несмотря на впечатляющие успехи патогенетической терапии, у одних пациентов изначально отмечается резистентность к иматинибу либо потеря ответа на него в процессе лечения, а у других не удается достигнуть полной молекулярной ремиссии, что в дальнейшем затрудняет процесс принятия решения в отношении тактики лечения. Кроме того, на сегодняшний день является актуальным поиск прогностических факторов развития резистентности и субоптимального ответа на иматиниб.

В Республике Беларусь препарат иматиниб в первой линии лечения ХМЛ применяется у детей и подростков с 2002 г.

Цель данной работы – анализ вариантов течения хронического миелоидного лейкоза и результатов его лечения у детей и подростков на фоне длительного приема иматиниба по результатам многолетних наблюдений.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 22 пациента в возрасте 0–17 лет (медиана – 13 лет, отношение мальчики/девочки – 1,2) с *Ph* (Philadelphia chromosome)-позитивным ХМЛ в первой хронической фазе, получавшие лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии с августа 2002 г. по сентябрь 2017 г. Медиана наблюдения от даты начала терапии до сентября 2017 г. составила 86 (от 3 до 180) мес. Основные демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Демографические и клинические характеристики группы пациентов с ХМЛ ($n = 22$), получающих иматиниб в первую линию

Table 1. Demographic and clinical characteristics of a group of patients with chronic myeloid leukemia ($n = 22$) receiving Imatinib in the first line

Характеристика	Пациенты ($n = 22$)
Пол (М/Ж)	12 (55 %)/10 (45 %)
Возраст, лет	Медиана – 13 (2 ребенка в возрасте 1–4 года)
Размер селезенки ниже реберной дуги, см	Медиана – 2,0 (2–14)
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана – 67 (29–524)
Уровень гемоглобина, г/л	Медиана – 113 (89–161)
Уровень базофилов, %	Медиана – 2 (1–10)
Вариант транскрипта:	
<i>b3a2</i>	15 (68 %)
<i>b2a2</i>	7 (32 %)

Для подтверждения диагноза ХМЛ проводили цитогенетический и молекулярный анализ образцов периферической крови и костного мозга. Цитогенетический анализ выполняли с использованием аспирата костного мозга, согласно стандартным протоколам исследовали не менее 20 метафаз. При трудностях в проведении рутинного цитогенетического анализа использовали *FISH* (*fluorescence in situ hybridization*) метод.

Для качественного и количественного определения *BCR/ABL* проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. При проведении исследования в качестве мишени использовали химерный онкоген *BCR/ABL* и контрольный ген *ABL* согласно стандартизованно-

му протоколу, предложенному в 2003 г. в рамках Европейской Программы по борьбе с раком [3]. Для каждого пациента количество химерного транскрипта было нормализовано по отношению к количеству контрольного гена в этом же образце. Использование контрольного гена позволяет не только рассчитать соотношение нормальных и лейкозных клеток, но и оценить качество постановки реакции. В настоящее время в качестве контрольного гена общепризнано использование гена *ABL*. Нормализованное значение химерного транскрипта в первой точке (момент постановки диагноза) принималось за 100 %. Все образцы проанализированы в дубликатах. Образцы с уровнем экспрессии контрольного гена менее 1000 копий или негативные были исключены из исследования.

Динамику уровня транскрипта *BCR/ABL* оценивали ежемесячно первые 3 мес. от начала терапии иматинибом, затем каждые 3 мес. до полного исчезновения транскрипта. При подозрении на потерю молекулярного ответа выполняли двукратный анализ с интервалом 2–3 недели. С целью подтверждения полной молекулярной ремиссии ПЦР выполняли ежемесячно в течение 3–4 мес.

Всем пациентам назначен иматиниб в качестве патогенетической терапии первой линии с медианой стартовой дозы 300 (105–400) мг/м²/сут.

Для оценки ответа на терапию использовали международные критерии (табл. 2). Так, критериями полного гематологического ответа (ПГО) считали: уровень лейкоцитов менее 10·10⁹/л, базофилов менее 5 %, тромбоцитов менее 450·10⁹/л, отсутствие миелоцитов, промиелоцитов, бластов в общем анализе крови. За большой молекулярный ответ (БМО) принято отношение *BCR/ABL* к контрольному гену ≤0,1 % по интернациональной шкале, полный молекулярный ответ (ПМО) – отсутствие транскрипта *BCR/ABL* в двух последовательных исследованиях (чувствительность метода >10⁴). При ПЦО отсутствуют *Ph+* метафазные пластинки [4].

Т а б л и ц а 2. Критерии оценки ответа на лечение иматинибом [рекомендации *European Leukaemia Net*, адаптированные Баккарани и др., 2009, 2013]

T a b l e 2. Criteria for evaluating the response to Imatinib therapy [European Leukaemia Net recommendations adapted by Baccarani et al., 2009, 2013]

Временная точка	Оптимальный ответ	Субоптимальный ответ	Неудача лечения	Предостерегающие признаки
Исходно	Н. о.	Н. о.	Н. о.	КХА/ <i>Ph+</i>
3 мес.	ПГО, МЦО <i>BCR/ABL</i> <10 %	Нет МЦО <i>BCR/ABL</i> >10 %	Менее чем ПЦО	Н. о.
6 мес.	По меньшей мере ЧЦО (<i>Ph+</i> ≤ 35 %)	Менее чем ЧЦО	Нет ЦО	Н. о.
12 мес.	ПЦО	ЧЦО	Менее чем ЧЦО	Менее чем БМО
18 мес.	БМО	Менее чем БМО	Менее чем ПЦО	Н. о.
В любой период лечения	Стабильный или нарастающий БМО	Потеря БМО, мутации*	Потеря ПГО, потеря ПЦО, мутации**, КХА/ <i>Ph+</i>	Повышение уровня транскрипта; КХА/ <i>Ph-</i>

П р и м е ч а н и е. * – мутации киназного домена *BCR/ABL* с сохранением чувствительности к иматинибу, ** – мутации киназного домена *BCR/ABL*, придающие низкую чувствительность к иматинибу, БМО – большой молекулярный ответ, КХА – клональные хромосомные аномалии, МЦО – малый цитогенетический ответ, Н. о. – не определяется, ПГО – полный гематологический ответ, ПЦО – полный цитогенетический ответ, ЧЦО – частичный цитогенетический ответ, ЦО – цитогенетический ответ.

Показатели выживаемости (общая и бессобытийная) рассчитывали с использованием метода Каплана–Майера. При цензурировании общей выживаемости (ОВ) критерием являлось состояние пациента – жив или умер, при цензурировании бессобытийной выживаемости (БСВ) – рост/возврат транскрипта *BCR/ABL*, первичная резистентность (отсутствие гематологического, цитогенетического ответа), отсутствие БМО спустя 4 года терапии. Цензурирование было проведено 01.09.2017 г. Для сравнения выживаемости в группах использовали *Log-rank* критерий. Для расчета кумулятивных частот применяли метод конкурирующих рисков. При сравнении групп пациентов по качественным признакам использовали критерий χ^2 -квадрат. Анализ результатов проводился с помощью программы для статистической обработки данных STATISTICA for Windows 6.0. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На фоне терапии иматинибом в первой линии ПГО достигнут у 22 (100 %) пациентов к 3-му месяцу терапии, к 6-му месяцу у одного из них произошла потеря ПГО с дальнейшим развитием бластного криза. На 12-й и 24-й месяцы терапии ответ оценивали только у 20 человек, так как 2 пациента не достигли указанного срока наблюдения. ПЦО наблюдался у 15 (75,0 %) пациентов к 12 мес. Через 2 года у 14 (70,0 %) пациентов констатирован БМО (табл. 3). Время его наступления на протяжении всего периода наблюдения у 82 % пациентов варьировалось от 6 до 48 мес. (рис. 1). При этом отмечено, что, несмотря на длительный период времени от момента наступления ПЦО до БМО, ни у одного из пациентов не отмечалось потери цитогенетического ответа. В течение всего периода наблюдения ПМО достигнут у 9 (43,0 %) пациентов. При этом сроки его достижения (молекулярная ремиссия) варьировались от 24 до 108 мес. с медианой 48 мес.

Таблица 3. Степень ответа на иматиниб в первой линии лечения детей и подростков 0–17 лет с ХМЛ ($n = 22$)

Table 3. Degree of response to Imatinib in the first line of treatment of children and adolescents at an age of 0–17 years with chronic myeloid leukemia ($n = 22$)

Ответ	3 мес. ($n = 22$)		6 мес. ($n = 21^*$)		12 мес. ($n = 20^{**}$)		24 мес. ($n = 20^{**}$)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ПГО	22	100	20	95	19	95	19	95
ПЦО	4	18	9	43	15	75	19	95
БМО	–	–	3	14	7	35	14	70
ПМО	–	–	–	–	–	–	1	5

Примечание. В связи с коротким периодом наблюдения исключены: * – 1 пациент, ** – 2 пациента.

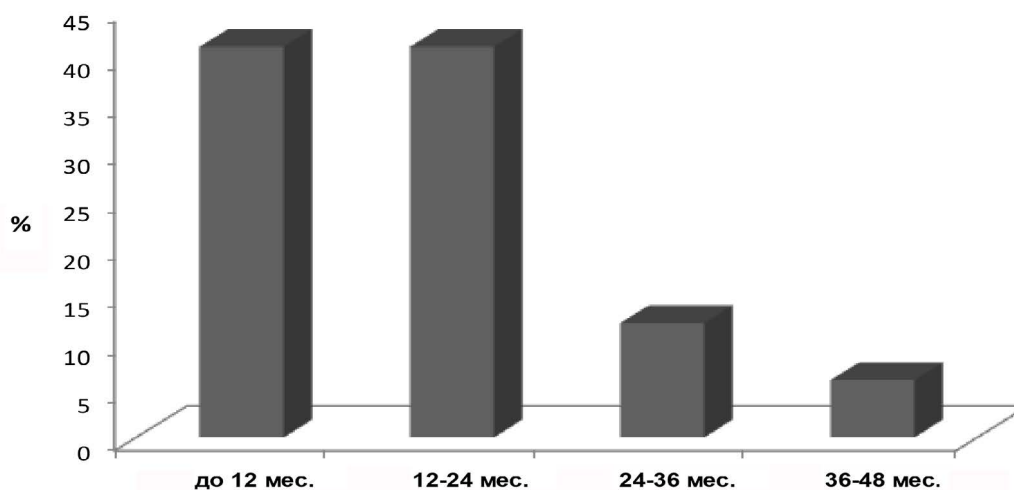


Рис. 1. Распределение пациентов ($n = 17$), достигших БМО на иматиниб в первой линии, по срокам лечения
Fig. 1. Distribution of the patients ($n = 17$) who achieved a large molecular response to Imatinib in the first line by treatment terms

По результатам оценки эффективности иматиниба у 14 (64,0 %) пациентов отмечался оптимальный ответ на лечение, у 7 (32,0 %) – субоптимальный, а у 1 (4,0 %) человека неудачное лечение связано с первичной резистентностью. В группе пациентов с субоптимальным ответом проводилась коррекция терапии, заключающаяся в увеличении дозы иматиниба ($n = 4$) или назначении ИТК второго поколения ($n = 3$). Результаты проводимой коррекции представлены в табл. 4.

Возможность своевременного изменения тактики лечения в результате мониторинга минимальной остаточной болезни (уровень экспрессии *BCR/ABL*) положительно повлияла на результаты лечения – показатели долгосрочной общей и бессобытийной выживаемости составили 92 и 56 % соответственно (рис. 2).

Т а б л и ц а 4. Результаты коррекции терапии ИТК у пациентов с субоптимальным ответом ($n = 7$)
 Table 4. Results of correction of tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with a suboptimal response ($n = 7$)

Пациент	Статус ХМЛ	Вид коррекции терапии	Результат
1	Потеря БМО на 36-й месяц	Перевод на ИТК второго поколения	Достижение ПМО
2	Потеря БМО на 46-й месяц	Перевод на ИТК второго поколения	Восстановление БМО
3	Потеря БМО на 18-й месяц	Увеличение дозы иматиниба	Достижение ПМО
4	Потеря БМО на 36-й месяц	Увеличение дозы иматиниба	Восстановление БМО
5	Потеря БМО на 66-й месяц	Увеличение дозы иматиниба	Восстановление БМО
6	Отсутствие БМО спустя 4 года терапии	Увеличение дозы иматиниба	Отсутствие эффекта
7	Отсутствие БМО спустя 4 года терапии	Перевод на ИТК второго поколения	Отсутствие эффекта

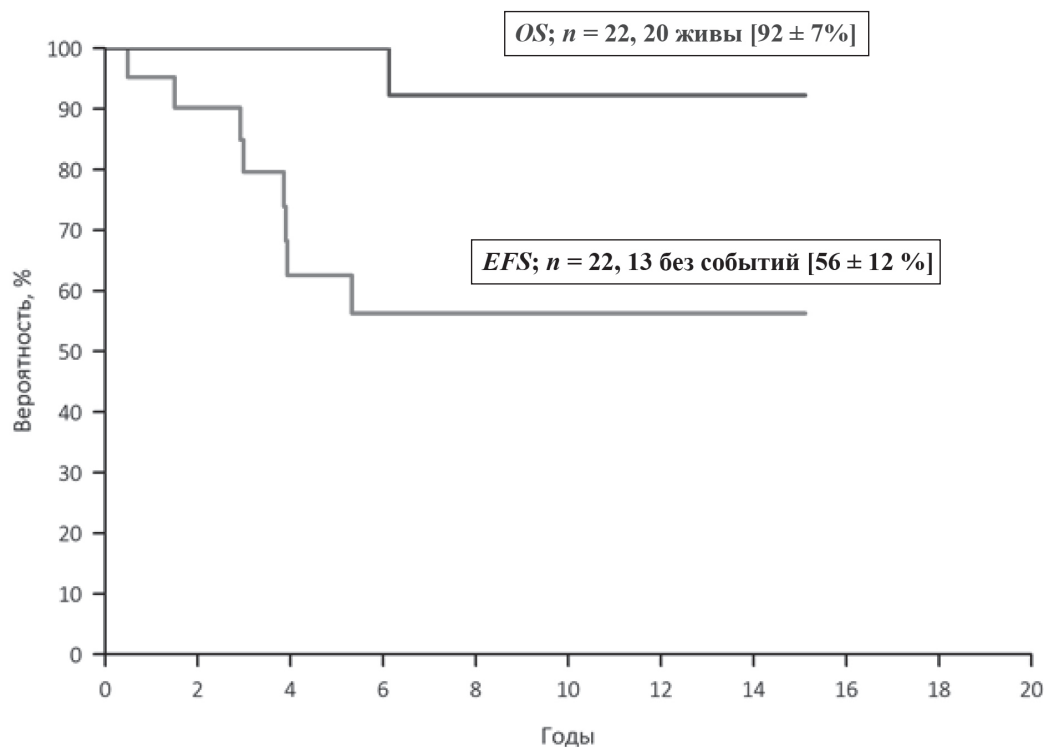


Рис. 2. Общая (OS) и бессобытийная (EFS) выживаемость у детей 0–17 лет с ХМЛ при лечении иматинибом в первой линии

Fig. 2. General (OS) and event-free (EFS) survival in children at an age of 0–17 years with chronic myeloid leukemia treated with Imatinib in the first line

С целью установления связи между вариантом молекулярного транскрипта *BCR/ABL* и ответом на иматиниб в нашем исследовании пациенты ($n = 22$) были разделены на группу 1 ($n = 15$) – пациенты с *b3a2* транскриптом и группу 2 ($n = 7$) – пациенты с *b2a2* транскриптом. В ходе анализа установлено, что оптимальный ответ у пациентов с *b3a2* вариантом транскрипта наблюдался в 73 % случаев, а у пациентов, имеющих *b2a2* транскрипт, – в 29 % случаев ($p = 0,046$). Достижение БМО в более короткие сроки привело к полной молекулярной ремиссии 53 % пациентов с *b3a2* вариантом транскрипта и 14 % лиц с *b2a2* вариантом транскрипта ($p = 0,082$).

По данным литературы, у взрослых пациентов с ХМЛ БМО является важным прогностическим фактором, влияющим на течение заболевания в ходе длительной таргетной терапии [5, 6]. С целью поиска факторов, влияющих на результат терапии ХМЛ у детей, в нашем исследовании проведен анализ корреляции сроков достижения БМО и показателя БСВ. Выполнен сравнительный анализ между результатами лечения пациентов, достигших БМО к 18 мес. терапии иматинибом (БМО+, $n = 10$) и не достигших аналогичного ответа (БМО-, $n = 10$). Из 22 пациентов 2 человека не включены в группу исследования по причине короткого периода наблюдения (менее 18 мес.). Как представлено на рис. 3, показатель БСВ составил 88 % в группе БМО+ и 24 %

в группе БМО– ($p = 0,0127$). Достоверные различия между двумя указанными группами получены также при расчете кумулятивного риска (вероятности) прогрессирования заболевания: 13 % в группе БМО+, 70 % – в группе БМО– ($p = 0,0379$) (рис. 4). При этом не получено достоверных различий между показателями кумулятивной вероятности достижения полной молекулярной ремиссии в группах БМО+ (70 %) и БМО– (30 %) ($p = 0,0736$).

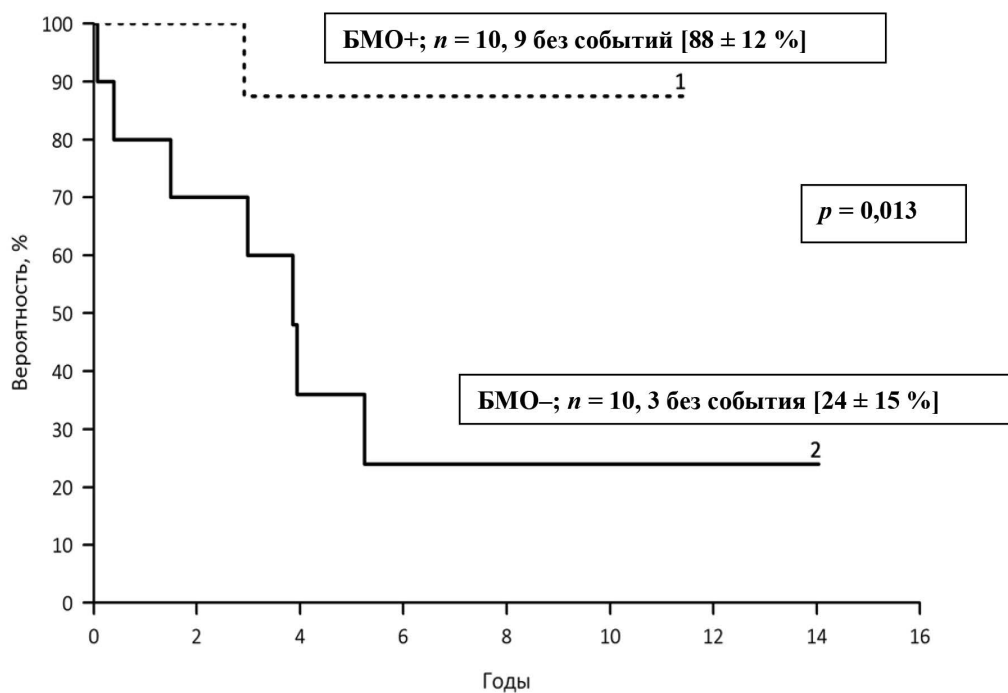


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость в группах пациентов, достигших БМО к 18 мес. (БМО+) и не достигших (БМО–)

Fig. 3. Event-free survival in groups of patients who achieved a major molecular response by 18 months (MMR+) and not reached (MMR–)

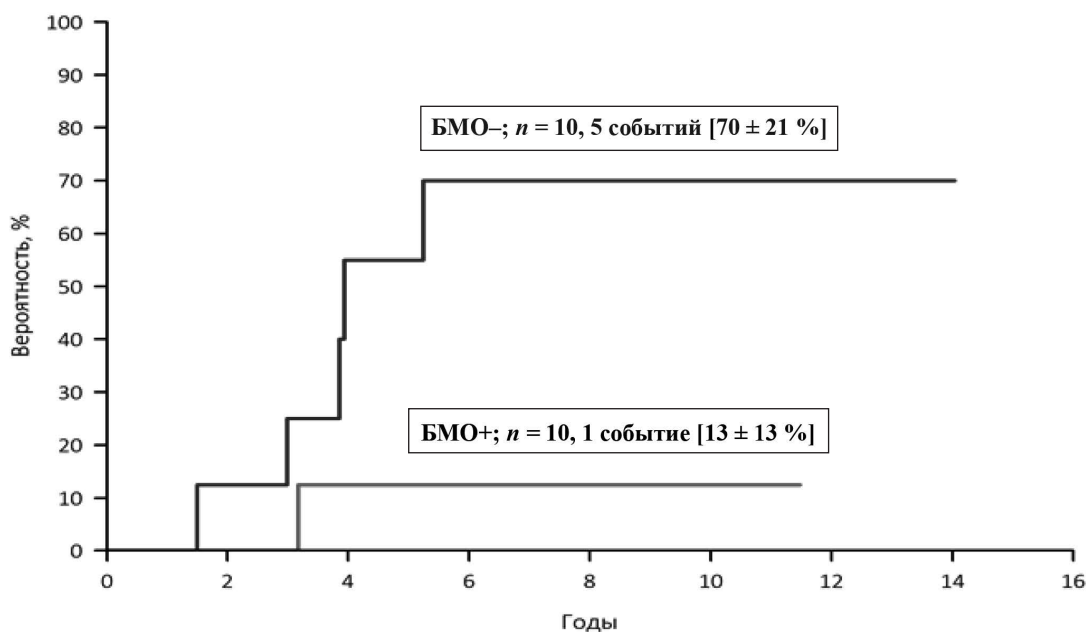


Рис. 4. Кумулятивная частота прогрессирования ХМЛ в группах БМО+ и БМО–

Fig. 4. Cumulative incidence of progression of chronic myeloid leukemia in groups of MMR+ and MMR–

Результаты длительного периода наблюдения (медиана – 84 мес.) пациентов, не достигших ПМО, показали, что в 70 % случаев сохраняется многолетняя клиничко-гематологическая и цитогенетическая ремиссия на фоне приема иматиниба даже при отсутствии полной элиминации опухолевого транскрипта. Установлено также, что достижение оптимального ответа к 18 мес. терапии иматинибом не исключает возможности потери молекулярного ответа в дальнейшем в связи с ростом уровня транскрипта *BCR/ABL*. Так, у 1 из 10 пациентов, достигших БМО к 18 мес., наблюдался рост транскрипта спустя 1,5 года от констатации ответа. И наоборот, у некоторых детей, не достигших оптимального ответа при лечении иматинибом, в дальнейшем отмечалось стойкое снижение уровня транскрипта *BCR/ABL*. В нашем случае 2 пациента с субоптимальным ответом достигли ПМО спустя 36 и 96 мес. соответственно.

Изложенное выше позволяет предположить, что остаточная болезнь, определяемая по количеству *BCR/ABL* позитивных клеток, не является единственным прогностическим фактором в развитии вторичной резистентности к иматинибу. По результатам исследований, у взрослых пациентов установлено, что только сочетание определенного уровня опухолевых клеток с характером приобретенных мутаций гена *BCR/ABL* является решающим прогностическим фактором, определяющим эффективность терапии иматинибом [6]. К основным причинам резистентности ХМЛ у взрослых к терапии ИТК относят точечные мутации киназного домена гена *BCR/ABL* и дополнительные хромосомные aberrации. В нашем исследовании ни у одного из 7 пациентов с субоптимальным ответом не выявлено указанных мутаций.

Заключение. Пациенты 0–17 лет с ХМЛ, диагностированным в хронической фазе, при установлении полного цитогенетического ответа на фоне приема иматиниба имеют высокий шанс достигнуть полной молекулярной ремиссии, наступление которой прогнозируется в разные по отдаленности периоды времени на фоне продолжающейся терапии. На ранних этапах лечения иматинибом важным прогностическим фактором как у взрослых, так и у детей является срок достижения большого молекулярного ответа (снижение *BCR-ABL/ABL* $\leq 0,1$ %). В нашем исследовании показано, что более раннее наступление большого молекулярного ответа достоверно улучшает бессобытийную выживаемость, снижая риск прогрессирования ХМЛ в хронической фазе при лечении детей иматинибом в первой линии.

Многолетнее изучение молекулярных основ ХМЛ позволило обнаружить различные типы гена *BCR/ABL*, основными из которых являются *b3a2* и *b2a2* варианты. В исследуемой группе более чем в 2 раза преобладали пациенты с *b3a2* вариантом. Установлено также, что у пациентов с *b3a2* вариантом транскрипта *BCR/ABL* более благоприятный прогноз в отношении достижения стойкого молекулярного ответа, чем у пациентов с *b2a2* вариантом ($p = 0,046$).

Таким образом, современные молекулярно-биологические методы исследования при ХМЛ позволяют следить за эволюцией опухолевого клона, контролируя уровень экспрессии гена *BCR/ABL*. Это в свою очередь позволяет клиницисту адекватно оценивать эффективность лечения и в случае необходимости своевременно принимать меры для оптимизации терапии (например, повышение дозы иматиниба, переход на терапию ИТК второго поколения, решение о трансплантации костного мозга).

Учитывая относительно небольшое число публикаций по молекулярным основам резистентности к иматинибу у детей с ХМЛ, необходим дальнейший поиск как связанных с геном *BCR/ABL* механизмов, так и не связанных с ним.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Тактика выявления частых и редких типов химерного транскрипта BCR-ABL при хроническом миелоидном лейкозе / О. В. Никулина [и др.] // Клинич. онкогематология. Фундам. исслед. и клинич. практика. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 161–168.
2. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors / L. Falchi [et al.] // Am. J. Hematol. – 2013. – Vol. 88, N 12. – P. 1024–1029. <https://doi.org/10.1002/ajh.23560>
3. Standardization and quality control studies of ‘real-time’ quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – a Europe against cancer program / J. Gabert [et al.] // Leukemia. – 2003. – Vol. 17, N 12. – P. 2318–2357. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403135>

4. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia / M. Baccarani [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 122, N 6. – P. 872–884. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>
5. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in Imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients / I. Iacobucci [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, N 10. – P. 3037–3042. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-2574>
6. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with Imatinib Mesylate / J. Cortes [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11, N 9. – P. 3425–3432. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-2139>
7. Куцев, С. И. Значение анализа мутаций гена BCR-ABL в оптимизации таргетной терапии хронического миелолейкоза / С. И. Куцев, М. В. Вельченко // *Клин. онкогематология. Фундам. исслед. и клин. практика*. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 190–199.
8. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project / J. W. W. Coebergh [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 42, N 13. – P. 2019–2036. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.06.005>
9. Suttorp, M. Chronic myeloid leukemia in children: diagnostics and management / M. Suttorp, J. Tabea Tauer, F. Millot // *Third midsummer meeting on pediatric hematology and oncology, 10–12 June, Liberec / Department of Paediatric Haematology and Oncology [et al.]*. – Prague, 2011. – P. 12–13.
10. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? / J. Pavlu [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, N 3. – P. 755–763. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-301341>
11. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial / F.-X. Mahon [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, N 11. – P. 1029–1035. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70233-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70233-3)
12. Suttorp, M. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation / M. Suttorp, F. Millot // *Hematology*. – 2010. – Vol. 2010, N 1. – P. 368–376. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.368>
13. Wei, G. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib / G. Wei, S. Rafiyath, D. Liu // *J. Hematol. Oncol.* – 2010. – Vol. 3, N 1. – Art. 47. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-3-47>
14. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-Paed I / M. Suttorp [et al.] // *Klinische Pädiatrie*. – 2009. – Vol. 221, N 6. – P. 351–357. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1239529>
15. Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias / C. Gambacorti-Passerini [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2003. – Vol. 4, N 2. – P. 75–85. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(03\)00979-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)00979-3)
16. Management and clinical outcome of CML patients after imatinib resistance associated with ABL kinase domain mutations / S. Kreill [et al.] // *Blood*. – 2003. – Vol. 102, N 11. – P. 71A.
17. Shah, N. Mechanisms of resistance to STI571 in Philadelphia chromosome-associated leukemia / N. Shah, C. Sawyers // *Oncogene*. – 2003. – Vol. 22, N 47. – P. 7389–7395. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206942>
18. High incidence of BCR-ABL kinase domain mutations and absence of mutations of the PDGFR and KIT activation loops in CML patients with secondary resistance to imatinib / H.-K. Al-Ali [et al.] // *Hematology*. – 2004. – Vol. 5, N 1. – P. 55–60. <https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200319>
19. Hochhaus, A. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance / A. Hochhaus, P. La Rosée // *Leukemia*. – 2004. – Vol. 18, N 8. – P. 1321–1331. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403426>
20. Branford, S. Chronic myeloid leukemia: molecular monitoring in clinical practice / S. Branford // *Hematology*. – 2007. – Vol. 2007, N 1. – P. 376–383. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2007.1.376>
21. Correlation of BCR/ABL transcript variants with patients characteristics in childhood chronic myeloid leukaemia / R. Adler [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2009. – Vol. 82, N 2. – P. 112–118. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01170.x>

References

1. Nikulina O. V., Tsaur G. A., Riger T. O., Yakovleva Yu. A., Demina A. S., Semenikhina E. R., Spil'nik T. V., Savel'ev L. I., Fechina L. G. Diagnostic strategy for detection of typical and atypical BCR-ABL fusion gene transcripts in chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice], 2015, vol. 8, no. 2, pp. 161–168 (in Russian).
2. Falchi L., Kantarjian H. M., Wang X., Verma D., Quintás-Cardama A., O'Brien S., Jabbour E. J., Ravandi-Kashani F., Borthakur G., Garcia-Manero G., Verstovsek S., Burger J. A., Luthra R., Cortes J. E. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors. *American Journal of Hematology*, 2013, vol. 88, no. 12, pp. 1024–1029. <https://doi.org/10.1002/ajh.23560>
3. Gabert J., Beillard E., van der Velden V. H. J., Bi W., Grimwade D., Pallisgaard N., Barbany G., Cazzaniga G., Cayuela J. M., Cavé H., Pane F., Aerts J. L. E., De Micheli D., Thirion X., Pradel V., González M., Viehmann S., Malec M., Saglio G., van Dongen J. J. M. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – a Europe against Cancer Program. *Leukemia*, 2003, vol. 17, no. 12, pp. 2318–2357. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403135>
4. Baccarani M., Deininger M. W., Rosti G., Hochhaus A., Soverini S., Apperley J. F., Cervantes F., Clark R. E., Cortes J. E., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T. P., Kantarjian H. M., Kim D.-W., Larson R. A., Lipton J. H., Mahon F.-X., Martinelli G., Mayer J., Muller M. C., Niederwieser D., Pane F., Radich J. P., Rousselot P., Saglio G., Saussele S., Schiffer C., Silver R.,

Simonsson B., Steegmann J.-L., Goldman J. M., Hehlmann R. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2013, vol. 122, no. 6, pp. 872–884. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>

5. Iacobucci I., Saglio G., Rosti G., Testoni N., Pane F., Amabile M., Poerio A., Soverini S., Bassi S., Cilloni D., Bassan R., Breccia M., Lauria F., Izzo B., Merante S., Frassonni F., Paolini S., Montefusco E., Baccarani M., Martinelli G. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in Imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clinical Cancer Research*, 2006, vol. 12, no. 10, pp. 3037–3042. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-2574>

6. Cortes J., Talpaz M., O'Brien S., Jones D., Luthra R., Shan J., Giles F., Faderl S., Verstovsek S., Garcia-Manero G., Rios M. B., Kantarjian H. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with Imatinib Mesylate. *Clinical Cancer Research*, 2005, vol. 11, no. 9, pp. 3425–3432. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-2139>

7. Kutsev S., Vel'chenko M. The role of BCR-ABL gene mutation analysis in the optimization of target therapy of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* [Clinical oncology. basic research and clinical practice], 2008, vol. 1, no. 3, pp. 190–199 (in Russian).

8. Coebergh J. W. W., Reedijk A. M. J., de Vries E., Martos C., Jakab Z., Steliarova-Foucher E., Kamps W. A. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. *European Journal of Cancer*, 2006, vol. 42, no. 13, pp. 2019–2036. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.06.005>

9. Suttorp M., Tabea Tauer J., Millot F. Chronic myeloid leukemia in children: diagnostics and management. *Third mid-summer meeting on pediatric hematology and oncology, 10–12 June, Liberec*. Prague, 2011, pp. 12–13.

10. Pavlu J., Szydlo R. M., Goldman J. M., Apperley J. F. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*, 2011, vol. 117, no. 3, pp. 755–763. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-301341>

11. Mahon F.-X., Réa D., Guilhot J., Hugué F., Nicolini F., Legros L., Charbonnier A., Guerci A., Varet B., Etienne G., Reiffers J., Rousselot P. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncology*, 2010, vol. 11, no. 11, pp. 1029–1035. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70233-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70233-3)

12. Suttorp M., Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology*, 2010, vol. 2010, no. 1, pp. 368–376. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.368>

13. Wei G., Rafiyath S., Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. *Journal of Hematology and Oncology*, 2010, vol. 3, no. 1, art. 47. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-3-47>

14. Suttorp M., Claviez A., Bader P., Peters C., Gardner H., Ebell W., Dilloo D., Kremens B., Kabisch H., Führer M., Zintl F., Göbel U., Klingebiel T. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-Paed I. *Klinische Pädiatrie*, 2009, vol. 221, no. 6, pp. 351–357. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1239529>

15. Gambacorti-Passerini C., Gunby R., Piazza R., Galiotta A., Rostagno R., Scapozza L. Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias. *Lancet Oncology*, 2003, vol. 4, no. 2, pp. 75–85. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(03\)00979-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)00979-3)

16. Kreil S., Mueller M. C., Hanfstein B., La Rosee P., Lahaye T., Hehlmann R., Hochhaus A. Management and clinical outcome of CML patients after imatinib resistance associated with ABL kinase domain mutations. *Blood*, vol. 102, no. 11, p. 71A.

17. Shah N., Sawyers C. Mechanisms of resistance to STI571 in Philadelphia chromosome-associated leukemia. *Oncogene*, 2003, vol. 22, no. 47, pp. 7389–7395. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206942>

18. Al-Ali H., Heinrich M. Ch., Lange T., Krahl R., Mueller M., Müller C., Niederwieser D., Druker B. J., Deininger M. W. N. High incidence of BCR-ABL kinase domain mutations and absence of mutations of the PDGFR and KIT activation loops in CML patients with secondary resistance to imatinib. *Hematology Journal*, 2004, vol. 5, no. 1, pp. 55–60. <https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200319>

19. Hochhaus A., La Rosée P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia*, 2004, vol. 18, no. 8, pp. 1321–1331. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403426>

20. Branford S. Chronic myeloid leukemia: molecular monitoring in clinical practice. *Hematology*, 2007, vol. 2007, no. 1, pp. 376–383. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2007.1.376>

21. Adler R., Viehmann S., Kuhlisch S., Martiniak Y., Harbott S. R. J., Suttorp M. Correlation of BCR/ABL transcript variants with patients characteristics in childhood chronic myeloid leukaemia. *European Journal of Haematology*, 2009, vol. 82, no. 2, pp. 112–118. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01170.x>

Информация об авторе

Борисевич Марина Владимировна – заместитель директора по организационно-методической работе. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: borisevich10@mail.ru

Information about the author

Marina V. Borisevich – deputy director for organizational and methodological work. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: borisevich10@mail.ru