

Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения при хроническом миелоидном лейкозе сегодня: эффективность и безопасность

Н.Н. Цыба[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>, tsyba2007@ya.ru

А.Г. Туркина, <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>, turkianna@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44

Резюме

Прогноз хронического миелолейкоза (ХМЛ) за последние два десятилетия существенно изменился: заболевание с общей выживаемостью всего 5 лет превратилось в болезнь, при которой продолжительность жизни пациентов может быть близка к популяционной. Такое значительное улучшение результатов терапии в основном связано с введением в клинику иматиниба – первого одобренного к лечению ХМЛ ингибитора тирозинкиназ (ИТК), а также ИТК последующих поколений. Несмотря на то что около 20–25% больных после достижения глубокой молекулярной ремиссии смогут успешно прекратить прием ИТК, большинству из них потребуется продолжение лечения в течение неопределенного срока и различных сценариев развития ХМЛ. В статье рассматриваются эффективность и безопасность лишь ИТК 2-го поколения, каждый из которых имеет свой спектр как нежелательных явлений, так и преимуществ при назначении в первой или последующих линиях терапии ХМЛ. При этом чрезвычайно важно учитывать наличие и степень выраженности сопутствующих заболеваний, знать, какие ИТК и в каких дозировках приемлемы для каждой конкретной клинической ситуации, что можно ожидать в случае назначения того или иного ИТК и как предупреждать их потенциальные побочные эффекты. Многим из пациентов потребуется третья и, возможно, последующие линии терапии. При отборе таких пациентов важно проводить различие между неэффективностью и непереносимостью предыдущих ИТК, что влияет на принятие решения об изменении дозы препарата или его замене. Все эти вопросы рассматриваются в настоящей статье с практической точки зрения.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ 2, цели терапии, непереносимость, резистентность, рациональное использование, индивидуализация терапии

Для цитирования: Цыба НН, Туркина АГ. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения при хроническом миелоидном лейкозе сегодня: эффективность и безопасность. *Медицинский совет.* 2024;18(10):99–104. <https://doi.org/10.21518/ms2024-222>.

Конфликт интересов: Н.Н. Цыба заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Туркина читает лекции для Novartis, Фармсинтез, Pfizer.

Second-generation tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia today: efficacy and safety

Nikolay N. Tsyba[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>, tsyba2007@ya.ru

Anna G. Turkina, <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>, turkianna@yandex.ru

National Research Center for Hematology; 4, Noviy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia

Abstract

The prognosis of chronic myeloid leukemia (CML) has changed during the past two decades from a disease with an overall survival of 5 years only to one in which patients can enjoy a near normal life-expectancy. Such remarkable improvement in the patients' outcome is mainly due to the introduction of imatinib into the clinic (the first approved tyrosine kinase inhibitor [TKI]), but also to the approvals of others TKIs. Currently, there are six TKIs available for CML treatment in clinical practice. The article discusses the effectiveness and safety of only the 2nd generation of ITCs, each of which has its own range of both adverse events and advantages when prescribed in the first or subsequent lines of CML therapy. Although a proportion of patients (around 25%) will be able to successfully discontinue TKI treatment after achieving a deep molecular remission, most of them will require to keep on treatment indefinitely. In such a situation, it is crucial for doctors caring for CML patients to be aware of which TKIs are available for each particular clinical situation, what can be expected from them, and how to manage their potential side effects. In the present review, we will briefly address these issues from a practical point of view.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase 2 inhibitors, goals of therapy, intolerance, resistance, rational use, individualization of therapy

For citation: Tsyba NN, Turkina AG. Second-generation tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia today: efficacy and safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(10):99–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-222>.

Conflict of interests: N.N. Tsyba – declares no conflict of interest. A.G. Turkina lectures for Novartis, Pharmsintez, Pfizer.

ВВЕДЕНИЕ

Реципрокная транслокация t(9;22), в результате которой на 22-й хромосоме образуется слитный ген *BCR::ABL*, кодирующий bcr-abl онкопротеин, является основным патогенетическим событием в развитии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Клетки, содержащие bcr-abl онкобелок, имеют повышенную пролиферативную активность, в них снижается адгезия, нарушаются процессы апоптоза и уменьшается зависимость от внешних механизмов регуляции [1, 2]. Иматиниба мезилат (иматиниб) – первый препарат, ингибирующий активность ABL-тирозинкиназы (ИТК) – кардинально изменил продолжительность и качество жизни больных ХМЛ. После 54 мес. наблюдения выживаемость больных, начавших лечение иматинибом в хронической фазе ХМЛ (ХМЛ ХФ), составила 90%, у 93% из них не было признаков прогрессирования заболевания [3]. В то же время у части больных с течением времени могла снижаться чувствительность к иматинибу, развиваться резистентность. Увеличение дозы иматиниба, с помощью которой пытались преодолеть эти явления, достаточно часто приводило к проявлениям токсичности, а причиной резистентности в 30–48% случаев [4–8], в зависимости от фазы заболевания и метода исследования, оказалась мутация гена *BCR::ABL1*. К настоящему времени описано более 100 различных мутаций [5, 7, 8]. Результаты дальнейших разработок привели к созданию группы ингибиторов тирозинкиназ второго поколения (ИТК2) – нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба, препаратов эффективных как при непереносимости, так и при определенной резистентности к иматинибу. Нилотиниб – структурный аналог иматиниба, связывающийся с *BCR::ABL*-тирозинкиназой в большем количестве участков, что значительно повышает его активность по сравнению с иматинибом; дазатиниб, структурно отличающийся от двух первых препаратов, блокирует активность *BCR::ABL1*-тирозинкиназы не только в неактивной, но и в активной конформации. Помимо *BCR::ABL1*-тирозинкиназы дазатиниб ингибирует киназы семейства SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, PDGFRβ, PDGFRα. Может проникать через гематоэнцефалический барьер. Бозутиниб ингибирует не только *BCR::ABL*-киназу, но и киназы семейства SRC, в том числе SRC, LYN и HCK с минимальной ингибирующей активностью в отношении рецепторов PDGFR. Все препараты данной группы подавляют рост лейкозных клеток, имеющих большинство известных мутаций, за исключением *T315I* [9]. В настоящее время иматиниб и ИТК2 применяются в качестве 1-й, 2-й и более поздних линий терапии ХМЛ. Понатиниб – ИТК третьего поколения, назначаемый для лечения пациентов с рефрактерным ХМЛ или острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой (Ph + ALL), а также пациентов с наличием мутации *T315I*. При наличии у больных ХМЛ мутации *T315I* может применяться и асциминиб – первый в своем классе ингибитор STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), блокирующий *BCR::ABL1*-киназу за счет взаимодействия с миристоиловым карманом, деактивируя белок через связывание за пределами АТФ (табл. 1).

● **Таблица 1.** Ингибиторы тирозинкиназ, применяемые в лечении хронического миелолейкоза

● **Table 1.** Tyrosine kinase inhibitors using in the treatment of chronic myeloid leukemia

Препарат	Хроническая фаза				Фаза акселерации	Бластный криз
	1-я линия	2-я линия	≥3-й линии	Мутация <i>T315I</i>		
Иматиниб	+	+/-	–	–	+	+
Дазатиниб	+	+	+	–	+	+
Нилотиниб	+	+	+	–	+	–
Бозутиниб	+	+	+	–	+	+
Понатиниб	–	++*	++	++	++	++
Асциминиб	–	++*	++	++	–	–

Примечание. *Понатиниб и асциминиб во 2-й линии назначаются только при мутации *T315I*.

Максимальное подавление опухолевого (Ph положительного) клона, предупреждение развития резистентности, обеспечение длительной выживаемости больных при хорошем качестве жизни – цели современной терапии ХМЛ. В то же время многолетние наблюдения за больными ХМЛ, получающими эффективную терапию ИТК, позволили сформулировать и успешно реализовать у ряда больных еще одну цель – достижение длительного глубокого ответа, позволяющего отменить прием ИТК, сохраняя у этих больных молекулярный ответ (МО) без лечения (РБЛ). Около 20–25% больных смогут успешно прекратить лечение ИТК после достижения глубокой молекулярной ремиссии, однако, большинству пациентов потребуется продолжение лечения в течение неопределенного времени [10]. Терапия ИТК показана ежедневно, длительно, постоянно. Прием препаратов можно начинать при любом числе лейкоцитов, а начальная доза препаратов не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента. Основоположающими для достижения полного цитогенетического и глубокого молекулярного ответов (ПЦО, ГМО), профилактики развития резистентности и прогрессирования в терминальную стадию ХМЛ являются цитогенетический и молекулярно-генетический контроль результатов терапии, своевременная оценка ответа и, при необходимости, переключение на следующую линию терапии. Сегодня иматиниб самый доступный и наиболее изученный, в силу длительности его применения в 1-й линии, препарат, а профиль его токсичности наиболее безопасен. Препарат является оптимальным для лечения пациентов из низкой группы риска, больных старше 60 лет и/или пациентов с сопутствующими заболеваниями, ограничивающими назначение ИТК2.

ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ 2 В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

При общем положительном результате лечения в смене терапии на другие ИТК, в первую очередь по причине недостаточной эффективности и переносимости, нуждаются 36–45% пациентов [11]. При непереносимости или

резистентности к иматинибу применение ИТК2 эффективно в качестве 2-й и последующих линий терапии как ХФ, так и в фазе акселерации или бластного криза (ФА, БК) ХМЛ. У 59% пациентов в ХФ ХМЛ при назначении нилотиниба во 2-й линии лечения был достигнут большой цитогенетический ответ (БЦО), у 45% пациентов – ПЦО, применение дазатиниба во 2-й линии терапии в ХФ ХМЛ позволило получить большой молекулярный ответ (БМО) у 55% пациентов при непереносимости и у 43% – при резистентности к иматинибу в ФА БЦО был получен у 33% и ПЦО у 24% больных, а при БК – БЦО у 25% пациентов с миелоидным вариантом БК и 50% – с лимфоидным БК. Бозутиниб оказался эффективным у пациентов с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии иматинибом и у пациентов с неудачей терапии дазатинибом и нилотинибом: полный гематологический ответ (ПГО), ПЦО и БМО были получены у 72, 22 и 25% пациентов соответственно после терапии иматинибом и дазатинибом и у 77, 21 и 5% пациентов – иматинибом и нилотинибом [12–14].

Все ИТК, одобренные для лечения ХМЛ, кроме ABL-киназы, ингибируют ряд иных киназ, что связано с развитием побочных эффектов. В целом, наиболее частыми побочными эффектами лечения ИТК у пациентов с ХМЛ являются цитопения, тошнота, диарея, утомляемость, сыпь и поражение печени [15, 16]. Указанные побочные эффекты встречаются часто, но их, как правило, можно купировать путем снижения дозы или временного прекращения приема препарата. Другие побочные эффекты уникальны или более специфичны для некоторых ИТК, при этом патогенетические механизмы, лежащие в основе того или иного профиля токсичности, до конца не изучены [17].

ТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ 2, ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ СНИЖЕНИЯ

Каждый ИТК имеет различный профиль токсичности, который следует принимать во внимание при выборе лечения, поскольку частота и переносимость некоторых побочных эффектов могут зависеть от сопутствующих заболеваний пациента.

При применении иматиниба и бозутиниба существенных противопоказаний к назначению нет, однако, при длительном их применении может повышаться уровень креатинина. Следует подчеркнуть, что иматиниб и бозутиниб обладают наименьшей кардиотоксичностью по сравнению с нилотинибом и дазатинибом и, соответственно, предпочтительны у больных с выраженными кардиоваскулярными заболеваниями [16]. Следствием назначения нилотиниба могут быть обострение сердечно-сосудистых заболеваний, повышение липазы сыворотки, иногда с клиническими проявлениями панкреатита, повышение уровней холестерина, глюкозы, неконъюгированного билирубина (при болезни Жильбера без клинических проявлений), окклюзия периферических сосудов. При приеме дазатиниба возможны обострение хронических заболеваний легких, легочная гипертензия, появление плеврального выпота, а за нарушением функции тромбоцитов, при

их нормальном количестве, может последовать склонность к кровотечениям [18]. При удлинённом интервале QT у больных с клинически выраженной сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями все ИТК следует применять с осторожностью. Не следует назначать одновременно ИТК как с индукторами, так и ингибиторами изофермента CYP3A [19].

Токсичность ИТК в значительной степени является дозозависимой [20–22]. Считалось, что определенные токсические эффекты характерны только для конкретных ИТК, но последние данные показали неожиданно более высокую частоту перекрестной непереносимости ИТК [23–26]. При анализе причин неудач в лечении 1-й линии терапии ИТК, проведенном в Канаде, примерно в 57% случаев была непереносимость ИТК, в 43% – резистентность. При последующих наблюдениях непереносимость становилась более распространенной причиной и часто повторялась у одних и тех же пациентов [23]. В условиях реальной практики врачи предпочитали не снижать дозу ИТК, а менять препарат при возникновении токсичности, поскольку предполагалось, что более низкая доза будет иметь меньшую эффективность. Однако более поздние исследования показали, что для снижения токсичности ТКИ (как и стоимости лечения) можно безопасно уменьшить их дозы без ущерба для эффективности. При впервые диагностированном ХМЛ ХФ (в основном в группе больных невысокого риска по шкале Sokal) прием дазатиниба в дозе 50 мг в день был связан с высокими показателями достижения БМО (MMR; *BCR::ABL1* транскрипты [IS] $\leq 0,1\%$), ГМО и с низкой частотой нежелательных явлений [27–29]. Было показано, что дазатиниб в дозе 50 мг в день был, по крайней мере, столь же эффективен, как 100 мг в день, но с лучшим профилем безопасности [29]. В японском исследовании у пожилых пациентов с впервые диагностированным ХМЛ ХФ применение дазатиниба в дозе 20 мг в день показало обнадеживающие результаты эффективности и безопасности. Рассматривается возможность применения препарата в дозе 20 мг в сут. у пациентов в возрасте ≥ 70 лет с ожидаемой более высокой частотой «легочной» токсичности [30].

О схожих наблюдениях при применении бозутиниба, нилотиниба и понатиниба сообщалось и в других исследованиях, где более низкие дозы были связаны с хорошей эффективностью, меньшей токсичностью и более низкой стоимостью [31–35]. В ретроспективном анализе рандомизированного исследования BFORE по сравнению с иматинибом при впервые диагностированном ХМЛ ХФ у 103 из 268 пациентов, получавших бозутиниб, было отмечено снижение дозы от 400 до 300 ($n = 80$) и 200 мг ($n = 23$). У 41 (42%) из них был достигнут первый ПЦО после снижения дозы, а у 40 (39%) был получен первый БМО после снижения дозы. Эта стратегия снизила частоту большинства нежелательных явлений [31]. В многоцентровом исследовании II фазы *BosutinibDoseOptimization* (BODO) изучались переносимость и эффективность концепции «ступенчатого дозирования» бозутиниба (начиная с 300 мг/сут) у пациентов с ХМЛ в хронической фазе во 2-й или 3-й линии, при непереносимости и/или резистентности к ИТК предыдущей терапии (има-, нило- или

дазатиниба). Из 57 пациентов, включенных в исследование до его преждевременного закрытия из-за медленного набора, 34 (60%) достигли целевой дозы 500 мг, после 2-недельного ступенчатого увеличения дозировки. Несмотря на то что концепция «ступенчатого дозирования» не позволила снизить токсичность со стороны ЖКТ (II–IV ст., первичная конечная точка исследования) до уровня менее 40% (общий показатель 60%), лечение бозутинибом (средняя доза 403 мг/сут) продемонстрировало значительную эффективность: кумулятивный показатель достижения БМО составила 79% (95% ДИ 66–88%). Из 30 пациентов, рефрактерных к предыдущей терапии и не достигших БМО на исходной терапии ИТК, у 19 (64%) – БМО был получен во время лечения бозутинибом. По оценкам пациентов, токсичность со стороны ЖКТ не оказала существенного влияния на результаты и привела к прекращению лечения только у одного пациента. Авторы полагают, что результаты исследования подтверждают эффективность и безопасность бозутиниба после неудачной предварительной терапии ИТК второго поколения [36]. Оптимизация дозы бозутиниба во второй линии у пожилых пациентов показала высокую частоту ответа и благоприятный профиль безопасности при поэтапном назначении бозутиниба, начиная с 200 мг в день и увеличивая дозу на 100 мг по мере переносимости [30]. В настоящее время при отсутствии у пациента чрезмерной токсичности препарата, ряд авторов рекомендуют до рассмотрения вопроса о смене терапии, снижать дозу ИТК. Рекомендованные дозы приведены в *табл. 2*.

ИНГИБИТОР ТИРОЗИНКИНАЗ 2 В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

В сравнении с иматинибом, все ИТК2 продемонстрировали более высокую вероятность достижения ПЦО и ГМО при меньшей продолжительности лечения ИТК, однако, ни один из ИТК2 не продемонстрировал увеличение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с иматинибом [16, 18, 37–39]. Тем не менее в определенных ситуациях, использование ИТК2 в 1-й линии терапии заслуживает внимания. Во-первых, ИТК2 продемонстрировали снижение риска прогрессии заболевания у пациентов из групп среднего или высокого риска по шкалам Sokal в исследовании ENESTnd [37] и Hasford в исследовании DASISION [8], следовательно, эти препараты могут являться предпочтительным вариантом лечения в 1-й линии у таких пациентов [38, 39]. Во-вторых, необходимо учитывать цели терапии – ремиссия без лечения (РБЛ) является

новой целью лечения, приобретающей все большее значение особенно у молодых пациентов [40]. Рядом исследований показано, что значительная часть пациентов, достигших стабильного ГМО, сохраняет ответ после отмены ТКИ, а при назначении ИТК2 в 1-й линии терапии ГМО достигается значительно быстрее, чем при назначении иматиниба [16, 37]. Следовательно, ИТК2 потенциально могут увеличить число пациентов, прекративших лечение, сократив его продолжительность до отмены [41]. Ретроспективное исследование итальянской группы продемонстрировало более высокие показатели РБЛ у пациентов, получавших ИТК2, по сравнению с иматинибом. Однако в других исследованиях информация о повышении вероятности сохранения РБЛ после прекращения терапии дазатинибом или нилотинибом по сравнению с иматинибом не получена [42].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНГИБИТОРАМ ТИРОЗИНКИНАЗ 2

У 10–15% пациентов с ХМЛ ХФ при назначении ИТК2 в 1-й линии терапии наблюдается резистентность в течение первого года наблюдения [43]. В то же время ретроспективный анализ показал, что от 22 до 26% пациентов могут достичь ГМО, изменив ИТК2 (дазатиниб на нилотиниб и наоборот) [44].

При выборе ИТК2, как уже отмечалось, необходимо учитывать наличие у пациента сопутствующих заболеваний и мутаций в киназном домене *ABL* (*ABL* КД), которые следует исследовать при предполагаемой смене терапии [44, 45]. Мутации *F317V/L/I/C*, *T315A*, *V299L*, *Q252H* определяют низкую чувствительность к дазатинибу, мутации *Y253H*, *E255K/V*, *F359V/C/I* – снижают эффективность назначения нилотиниба, а мутации *E255K/V*, *V299L* и *G250E* – бозутиниба [5, 45, 46]. Терапия иматинибом, нилотинибом, дазатинибом и бозутинибом неэффективна при наличии мутации *T315I* [9, 47]. Выявление данной мутации диктует необходимость назначения понатиниба или асциминиба, а в случае неэффективности – поиска HLA идентичного донора, для выполнения аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время у большинства пациентов с диагнозом ХМЛ ХФ продолжительность жизни будет такой же, как и у населения в целом. Однако успех лечения во многом зависит от рационального использования доступных ИТК, поскольку многим пациентам потребуется последовательное

- **Таблица 2.** Дозы ингибитора тирозинкиназ 2, рекомендованные к применению у больных хроническим миелолейкозом
- **Table 2.** Doses of tyrosine kinase inhibitor 2 recommended for use in patients with chronic myeloid leukemia

Препарат	1-я и 2-й линии при непереносимости предыдущей терапии (рекомендуемые дозы ИТК)	2-я и более линий терапии при резистентности предшествующей (рекомендуемые дозы ИТК)	Минимальные рекомендуемые дозы
Нилотиниб	300 мг × 2 р/день	400 мг × 2 р/день	200 мг/сут; 200 мг × 2 р/сут
Дазатиниб	100 мг (ХФ) 140 мг (ФА, БК)	100 мг (ХФ) 140 мг (ФА БК)	20–50 мг/сут
Бозутиниб	400 мг (все фазы)	500 мг (все фазы)	200 мг/сут

применение различных генераций из-за неадекватного ответа или выраженных побочных эффектов. В терапии 1-й линии использование иматиниба является наиболее доступным вариантом лечения для большинства пациентов, учитывая его эффективность, хороший профиль безопасности в долгосрочной перспективе и относительно низкую цену, что в ряде случаев влияет на комплаентность пациентов к лечению. Однако пациентам, целью терапии которых является достижение РБЛ, из групп среднего или высокого риска целесообразно назначать ИТК2 в 1-й линии терапии (нилотиниб, дазатиниб или бозутиниб). Выбор лечения 2-й линии (дазатиниб, nilотиниб и бозутиниб) основан на мутационном статусе киназного домена *BCR::ABL*, характере побочных эффектов, связанных с иматинибом (во избежание перекрестной непереносимости), и сопутствующих заболеваниях пациента (во избежание потенциальных побочных эффектов). Назначение nilотиниба ограничено для пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска. Для таких пациентов лучшим выбором является бозутиниб.

У больных с хронической обструктивной болезнью легких, сердечной недостаточностью или неконтролируемой артериальной гипертензией по возможности следует выбирать другие ИТК, кроме дазатиниба. Бозутиниб нецелесообразно назначать пациентам, страдающим желудочно-кишечными заболеваниями или заболеваниями печени, а также пациентам с почечной недостаточностью. «Ротация» ИТК2 может быть реализована у пациентов с непереносимостью какого-либо препарата этой группы. Актуальной является и попытка уменьшения проявлений НЯ с помощью снижения дозы ИТК2. Во всех случаях решение о смене ИТК должно приниматься с учетом потенциальных рисков возникновения побочных эффектов нового препарата. Наконец у пациентов с резистентностью к ИТК2 возможно применение ИТК3 – понатиниба или асциминиба.



Поступила / Received 15.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 02.05.2024

Принята в печать / Accepted 13.05.2024

Список литературы / References

- Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290–293. <https://doi.org/10.1038/243290a0>.
- Maru Y, Witte ON. The BCR gene encodes a novel serine-threonine kinase activity within a single exon. *Cell*. 1991;67(3):459–468. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90521-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90521-y).
- Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054–1061. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.38>.
- Melo JV, Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Cancer Lett*. 2007;249(2):121–132. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.07.010>.
- Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio 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):7374–7379. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1516>.
- Roumiantsev S, Shah NP, Gorre ME, Nicoll J, Brasher BB, Sawyers CL, Van Etten RA. Clinical resistance to the kinase inhibitor STI-571 in chronic myeloid leukemia by mutation of Tyr-253 in the Abl kinase domain P-loop. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(16):10700–10705. <https://doi.org/10.1073/pnas.162140299>.
- Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate – binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*. 2003;102(1):276–283. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-09-2896>.
- Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009;114(10):2168–2171. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-197186>.
- Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Breeden M, Garcia-Manero G, O'Brien S et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2008;112(1):53–55. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-123950>.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–874. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>.
- Туркина АГ, Челышева ЕЮ. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):4–9. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31271>.
- Turkina AG, Chelysheva EYu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(7):4–9. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31271>.
- Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107–112. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.181>.
- Shah NP, Rousselot P, Rea D, Cortes JE, Milone J et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016;91(9):869–874. <https://doi.org/10.1002/ajh.24423>.
- Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol*. 2014;89(7):732–742. <https://doi.org/10.1002/ajh.23728>.
- Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123–1129. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-376087>.
- Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim D-W et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231–237. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162>.
- Stegemann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648–1671. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.104>.
- Cortes J, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333–2341. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899>.
- Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75–e87. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-294330>.
- Mita A, Abumiya M, Miura M, Niioka T, Takahashi S, Yoshioka T et al. Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7:9. <https://doi.org/10.1186/s40164-018-0101-1>.
- Cortes J. How to manage CML patients with comorbidities. *Blood*. 2020;136(22):2507–2512. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006911>.
- Chow EJ, Doody DR, Wilkes JJ, Becker LK, Chennupati S, Morin PE et al. Adverse events among chronic myelogenous leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: a real-world analysis of health plan enrollees. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(5):1203–1210. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1855340>.
- Busque L, Harnois M, Szuber N, Delage R, Mollica L, Olney H et al. S159: québec cml research group analysis of treatment patterns in chronic myelogenous leukemia: switching is driven by intolerance and similar

- across tyrosine kinase inhibitors and lines of treatment. *HemaSphere*. 2022;6:60–61. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000843528.26169.66>
24. Cortes JE, Lipton JH, Kota V, Castagnetti F, Assouline S, Brümmendorf TH et al. Cross-intolerance with bosutinib after prior tyrosine kinase inhibitors for Philadelphia chromosome-positive leukemia: long-term analysis of a phase I/II study. *Hematologica*. 2023;108(12):3454–3459. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281944>.
 25. Khoury HJ, Goldberg SL, Mauro MJ, Stone RM, Deininger MW, Bradley-Garelik MB et al. Cross-intolerance with dasatinib among imatinib-intolerant patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(6):341–349. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.03.004>.
 26. Laussek M, Hehlmann R, Hochhaus A, Saübele S. Survival with chronic myeloid leukaemia after failing milestones. *Leukemia*. 2023;37(11):2231–2236. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-02028-2>.
 27. Kantarjian H. What is the impact of failing to achieve TKI therapy milestones in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023;37(11):2324–2325. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-02053-1>.
 28. Gener-Ricos G, Haddad FG, Sasaki K, Skinner J, Masarova L, Borthakur G et al. Low-dose dasatinib (50 mg daily) frontline therapy in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year follow-up results. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(10):742–748. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.05.009>.
 29. Jabbour E, Sasaki K, Haddad FG, Issa GC, Skinner J, Dellasala S et al. Low-dose dasatinib 50 mg/day versus standard-dose dasatinib 100 mg/day as frontline therapy in chronic myeloid leukemia in chronic phase: a propensity score analysis. *Am J Hematol*. 2022;97(11):1413–1418. <https://doi.org/10.1002/ajh.26689>.
 30. Murai K, Ureshino H, Kumagai T, Tanaka H, Nishiwaki K, Wakita S et al. Low-dose dasatinib in older patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase (DAVLEC): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(12):e902–911. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00333-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00333-1).
 31. Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Hochhaus A, Lipton JH, Kota V, Deininger MW et al. Efficacy and safety following dose reduction of bosutinib or imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: analysis of the phase 3 BFORE trial. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):3005. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110543>.
 32. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, Pocock C, Smith G et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(7):e310–316. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30066-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30066-2).
 33. Claudiani S, Apperley JF, Szydlo R, Khan A, Nesr G, Hayden C et al. TKI dose reduction can effectively maintain major molecular remission in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2021;193(2):346–355. <https://doi.org/10.1111/bjh.17286>.
 34. Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, Deininger MW, Kota VK et al. Management of adverse events associated with bosutinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: expert panel review. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):143. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0685-2>.
 35. Chen Y, Liu Z, Zou J, Wang D, He W, Meng L, Cheng F et al. Low-dose tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia: a retrospective study in China. *Haematologica*. 2022;107(8):1966–1970. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280637>.
 36. Isfort S, Manz K, Teichmann LL, Crysandt M, Burchert A, Hochhaus A et al. Step-in dosing of bosutinib in pts with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) after second-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy: results of the BosutinibDose Optimization (BODO) Study. *Ann Hematol*. 2023;102(10):2741–2752. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05394-0>.
 37. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044–1054. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.5>.
 38. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(9):1108–1135. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0071>.
 39. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F-X, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 4):iv261. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy159>.
 40. Hijiya N, Suttrop M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2019;133(22):2374–2384. <https://doi.org/10.1182/blood.2018882233>.
 41. Cortes J, Rea D, Lipton JH. Treatment-free remission with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2019;94(3):346–357. <https://doi.org/10.1002/ajh.25342>.
 42. Fava C, Rege-Cambrin G, Dogliotti I, Cerrano M, Berchialla P, Dragani M et al. Observational study of chronic myeloid leukemia italian patients who discontinued tyrosine kinase inhibitors in clinical practice. *Haematologica*. 2019;104(8):1589–1596. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205054>.
 43. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966–984. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.
 44. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J, Apperley J. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2020;34:1495–1502. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0842-9>.
 45. Ursan ID, Jiang R, Pickard EM, Lee TA, Ng D, Pickard AS. Emergence of BCR-ABL kinase domain mutations associated with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of clinical trials of tyrosine kinase inhibitors. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(2):114–122. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.2.114>.
 46. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, Milojkovic D, Reid AG et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4806–4813. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.9953>.
 47. Jiang Q, Li Z, Qin Y, Li W, Xu N, Liu B et al. Olverembatinib (HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T3151-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):113. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01334-z>.
 48. Ломаи ЕГ, Шуваев ВА, Читанова ТВ, Матвиенко ЮД, Мартынкевич ИС, Волошин СВ и др. Предикторы эффективности третьей линии терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хронической фазой хронического миелоидного лейкоза: результаты многоцентрового исследования. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(3):271–281. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-3-271-281>.
 - Ломаи ЕГ, Шуваев ВА, Читанова ТВ, Матвиенко ЮД, Мартынкевич ИС, Волошин СВ и др. Efficacy predictors of the third-line tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic phase of chronic myeloid leukemia: results of a multi-center study. *Klinicheskaya Onkogematologiya/Clinical Oncohematology*. 2022;15(3):271–81 (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-3-271-281>

Информация об авторах:

Цыба Николай Николаевич, д.м.н., аналитик 1-й категории Отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; tsyba2007@ya.ru

Туркина Анна Григорьевна, д.м.н., профессор, заведующий научно-консультативным отделением химиотерапии миелоидных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; turkianna@yandex.ru

Information about the authors:

Nikolay N. Tsyba, Dr. Sci. (Med.), Analyst Department of Diagnostics and Treatment of Hematology Diseases, National Research Center for Hematology; 4, Noviy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia; tsyba2007@ya.ru

Anna G. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology; 4, Noviy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia; turkianna@yandex.ru