

DOI: 10.33741/0435-1991.40.12

ПОНАТИНІБ У ЛІКУВАННІ РЕЗИСТЕНТНОЇ ХРОНІЧНОЇ МІСЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ: ДОСВІД ОДНОГО ЦЕНТРУ

К. Б. Котлярчук¹, М. І. Сімонова¹, О. І. Бойко¹,
Ю. С. Кароль², О. М. Цяпка¹, М. І. Вороняк¹, З. В. Масляк¹

¹ Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
НАМН України», Львів, Україна

² Коштовне некомерційне підприємство «5-а міська клінічна лікарня
м. Львова», Львів, Україна

Резюме

Підсумовано власний досвід застосування при хронічній мієлоїдній лейкемії (ХМЛ) препарату понатиніб у 5 пацієнтів з мутацією T315I або резистентних до інших інгібіторів тирозинкінази (ІТК). У двох хворих з хронічною фазою ХМЛ та наявністю T315I лікування виявилось ефективним – досягнуто повну гематологічну відповідь у одного з них та повну цитогенетичну відповідь у іншого. Ще один пацієнт з T315I, але у фазі бластної кризи, відповіді на терапію не досяг. Ефективність лікування у двох інших хворих, у яких вказаної мутації знайдено не було, виявилась різною. Пацієнт з мутацією Q252H у хронічній фазі ХМЛ на фоні лікування понатинібом досяг велику молекулярну відповідь. Тоді як у іншого хворого з мутацією F359V у фазі бластної кризи ХМЛ ефекту добитись не вдалось. Понатиніб є ефективним препаратом для лікування резистентних хворих з хронічною мієлоїдною лейкемією, зокрема при наявності мутації T315I. Лікування цим препаратом слід призначати з врахуванням можливих побічних явищ. Доступність мутаційного аналізу та методів лікування резистентних випадків, а саме застосування понатинібу та аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, в Україні є незадовільною.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія; понатиніб; резистентність до лікування; мутації кіназного домену BCR/ABL.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

TREATMENT OF RESISTANT CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA WITH PONATINIB: ONE CENTRE EXPERIENCE

K. Kotlyarchuk¹, M. Simonova¹, O. Boyko¹, Y. Karol²,
O. Tsyapka¹, M. Voronyak¹, Z. Maslyak¹

¹ State Institution «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

² Non-profit Municipal Enterprise «The 5th City Clinical Hospital of Lviv», Lviv, Ukraine

Abstract

Background. Despite dramatic improvement of treatment of chronic myelogenous leukemia (CML) with introduction of imatinib mesylate and subsequently 2nd generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) the issue of resistance to this therapy remains very urgent especially in presence of kinase domain mutations of BCR/ABL gene. Results of treatment of 5 resistant CML patients with the 3rd generation TKI ponatinib are summarized in this paper.

Materials and methods. The total of 5 patients with CML were analyzed. In three of the cases highly resistant T315I kinase domain mutation was diagnosed; other 2 patients had either F359V or Q252H mutations detected. All subjects were evaluated using general clinical investigations, karyotyping for assessment of cytogenetic response, direct sequencing for detection of BCR/ABL mutations and real-time quantitative polymerase chain reaction for evaluation of molecular response.

Results: two of the patients with chronic phase CML, T315I-positive, were effectively treated with ponatinib achieving complete hematological response in one case and complete cytogenetic response in another. One more patient with the same mutation but in the blastic phase of leukemia failed to reach any treatment response and died of disease progression. Ponatinib efficacy in remaining two patients who were negative for T315I mutation differed depending on the disease phase. Patient with Q252H mutation diagnosed with chronic phase CML managed to achieve major molecular response on treatment with ponatinib. Whereas the second subject positive for F359V mutation who developed blastic phase before initiating ponatinib failed to achieve any response on this therapy. Adverse events observed were manageable and corresponded to those reported in related publications.

Conclusions. Ponatinib is an effective agent for treatment of resistant patients with chronic myelogenous leukemia including those positive for T315I mutation. Using this medication should be performed with caution taking into account possible side effects of ponatinib. Availability of diagnostic methods for detection of BCR/ABL mutations as well as treatment options like ponatinib and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for highly resistant cases is extremely poor in Ukraine.

Keywords: chronic myelogenous leukemia; ponatinib; treatment resistance; BCR/ABL kinase domain mutations.

Вступ

Поява нового покоління препаратів, що діють в місці пошкодження, а саме інгібіторів тирозинкінази (ІТК), кардинально змінила лікувальну тактику при хронічній мієлоїдній лейкемії (ХМЛ), а також додала обґрунтованого оптимізму в прогнозуванні перебігу хвороби. Стандартом лікування для більшості вперше виявлених пацієнтів з ХМЛ на даний час вважається імаїніб мезилат [1], застосування якого у великій частині хворих дозволяє не лише повністю нормалізувати клінічні та гематологічні показники, але й досягти цитогенетичну та молекулярно-генетичну ремісію. Разом з тим, за даними різних авторів, від 40 до 50% пацієнтів з ХМЛ взагалі не досягають повної цитогенетичної відповіді або втрачають її на різних етапах перебігу хвороби [2, 3]. Причиною цього є генетична нестабільність гемопоетичних клітин, зумовлена онкогеном *BCR/ABL*, а також мутації інших онкогенів або генів, що регулюють процеси проліферації, апоптозу та репарації ДНК. Найбільш дослідженими і значущими за своїм впливом на розвиток резистентного клону вважаються точкові мутації кіназного домену гена *BCR/ABL*, які перешкоджають впливу ІТК на клітини лейкемічного клону в місці пошкодження [4]. Створення та застосування ІТК 2-го покоління, а саме, нілотинібу, дазатинібу та бозутинібу, дозволило частково вирішити цю проблему. Однак ефективність лікування пацієнтів з наявністю мультирезистентних мутацій, таких як Т315І, залишається вкрай низькою при застосуванні більшості стандартних підходів [5].

Мета. Проаналізувати ефективність інгібітора тирозинкінази 3-го покоління, препарату понатиніб, у хворих на ХМЛ з наявністю точкових мутацій кіназного домену гена *BCR/ABL*, в тому числі мутації Т315І.

Матеріал і методи

У відділенні гематології ДУ ІПКТМ проводилось спостереження, клінічний, цитогенетичний та молекулярний моніторинг 5 пацієнтів з резистентними формами ХМЛ, які, починаючи з 2012 року, в різний період та з різною тривалістю отримували лікування інгібітором тирозинкінази, понатинібом. У чотирьох випадках – хворі лікувались в Україні, в одному – пацієнт отримував препарат у клініці Ягеллонського університету в м. Краків, Польща, та спостерігався також за місцем проживання в ДУ ІПКТМ. В Україні препарат хворі отримували в якості гуманітарної допомоги в межах програми Max Access Solutions (MAS) за підтримки The Max Foundation, відповідно до письмової згоди кожного пацієнта. Застосування понатинібу проводилось у строгій відповідності до інструкції,

зокрема щодо показів до його використання та призначених доз. Враховуючи те, що препарат не зареєстрований в Україні, кожне його ввезення здійснювалось відповідно до індивідуальних дозволів Управління фармацевтичної діяльності та якості фармацевтичної продукції МОЗ України. Матеріали статті було подано на перегляд до Комісії з питань етики ДУ ШКТМ, застережень щодо можливості їх публікації не було. Всі пацієнти були чоловічої статі віком від 22 до 55 років на момент встановлення діагнозу ХМЛ. У трьох з них було встановлено наявність мутації T315I кіназного домену гена *BCR/ABL*. Ще двоє хворих виявились резистентними до принаймні 3-х попередньо застосованих ІТК та мали інші мутації цього гена. Всім пацієнтам проводились загальноклінічні дослідження. Цитогенетичні дослідження здійснювались методом каріотипування, мутації гена *BCR/ABL* визначались методом прямого секвенування, молекулярний моніторинг проводився за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Вказані дослідження здійснювались як у підрозділах ДУ ШКТМ, так і в інших установах в межах України, а також лабораторіях м. Краків (Польща) та м. Лондон (Великобританія).

Результати

Починаючи з 2012 року в ДУ ШКТМ спостерігалось 5 пацієнтів з ХМЛ, які отримували лікування понатинібом. Серед підгрупи пацієнтів з наявністю мутації T315I у двох випадках хворі на момент її виявлення перебували у хронічній фазі (ХФ) лейкемії, тоді як у третього пацієнта було діагностовано бластну кризу (БК) ХМЛ. Детальніше розглянувши пацієнтів з хронічною фазою лейкемії, слід відзначити позитивну динаміку на фоні лікування понатинібом, яку в різній мірі вдалося досягнути обом хворим. Так, перший пацієнт, чоловік, вік якого на момент встановлення діагнозу ХМЛ, становив 39 років, практично з моменту виявлення захворювання розпочав лікування іматинібом (ІМ) у стандартній добовій дозі 400 мг, яку згодом було підвищено до 600 мг з огляду на недостатню ефективність лікування. Після 12 місяців терапії досягнуто часткову цитогенетичну відповідь (ЦВ), яку однак пацієнт втратив через 2,5 роки від початку лікування. В другій лінії хворому було призначено нілотиніб, проте вже через 3 місяці його застосування було зафіксовано втрату гематологічної ремісії. Проведено визначення мутаційного статусу та діагностовано наявність мутації T315I кіназного домену гена *BCR/ABL*, яка відома тим, що спричиняє резистентність лейкемічних клітин до всіх препаратів з групи ІТК першого та другого покоління. Таким чином, пацієнту розпочато лікування понатинібом в початковій дозі 30 мг. Ре-

зультатом лікування стало швидке відновлення повної гематологічної відповіді, а також досягнення часткової цитогенетичної відповіді. Повну ЦВ вдалося зафіксувати лише через майже 6 років терапії, однак, слід зазначити, що з причини нерегулярного доступу до ліків виникла вимушена перерва в лікуванні тривалістю близько 6 місяців. За даними останнього визначення рівня транскрипту *BCR/ABL* велику молекулярну відповідь досягти ще не вдалось. Серед побічних явищ спостерігалось виникнення висипань на шкірі, тромбоцитопенія та періодичні підйоми артеріального тиску. Гіпертензія була найбільш значимим побічним явищем та єдиним, яке вимагало супровідної терапії під контролем кардіолога. У другого пацієнта діагноз хронічної фази ХМЛ було діагностовано у віці 22 років. Після нетривалої циторедуктивної терапії гідроксисечовиною розпочато лікування нілотинібом у добовій дозі 800 мг. Незважаючи на очікувану високу ефективність застосування інгібітора тирозинкінази 2-го покоління в першій лінії, у даного пацієнта вдалося досягти лише гематологічну ремісію, яку з часом також було втрачено. Спроба лікування іматинібом в якості 2-ї лінії терапії також була невдаю. В подальшому пацієнт отримував паліативну терапію гідроксисечовиною, малими дозами цитарабіну, проте ці заходи забезпечували лише короточасне часткове покращення параметрів крові, однак навіть цей ефект швидко втрачався. В першу чергу захворювання проявлялось вираженим тромбоцитозом та лейкоцитозом. Через 2 роки протилейкемічної терапії проведено мутаційний аналіз та виявлено мутацію T315I. Пацієнту призначено понатиніб в дозі 45 мг на добу. На фоні лікування вдалось стабілізувати стан пацієнта та досягти повну гематологічну відповідь, яка незмінно утримується протягом близько 2 років, що забезпечує задовільне самопочуття пацієнта. Однак, за даними останніх обстежень, цитогенетичної та молекулярної відповіді на даному етапі добитися ще не вдалось. Суттєвих побічних явищ, незважаючи на застосування максимальної дози понатиніб, у цього хворого зафіксовано не було. У третього хворого з наявністю T315I діагноз ХМЛ було встановлено у віці 28 років. Отримував лікування іматинібом протягом 1 року, після чого, у зв'язку з недостатньою ефективністю, переведений на 2-гу лінію лікування нілотинібом. Через 2 роки вказаної терапії виявлено прогресування лейкемії з розвитком БК. Призначено відповідну курсову хімотерапію з позитивним ефектом, однак, через рік повторно виявлено рецидив БК. Проведено мутаційний аналіз та виявлено мутацію T315I. На фоні протилейкемічної хімотерапії пацієнт близько 5 місяців отримував понатиніб, проте без тривалого ефекту.

Ефективність лікування пацієнтів другої підгрупи без наявності Т315І також була різною та залежала від фази захворювання, при якій препарат призначався. Так, у першого пацієнта діагноз ХМЛ було вперше встановлено у віці 55 років та розпочато лікування ІМ в стандартній добовій дозі 400 мг. Досягнути хоча б стабільної гематологічної ремісії не вдалось як за допомогою стандартної дози імаїнібу, так і після призначення 600 мг на добу. Пацієнта переведено на нілотиніб у добовій дозі 800 мг, однак значного ефекту не досягнуто, при чому на момент початку цього лікування вже були наявні ознаки фази акселерації лейкемії. Мутаційний аналіз дозволив виявити наявність мутації F359V, яка, за даними літератури, є показом для призначення дазатинібу або бозутинібу, згідно профілю чутливості мутацій до інгібіторів тирозинкінази [4]. Пацієнт отримувал лікування бозутинібом близько 1 року в дозі 500 мг та згодом – 600 мг на добу, на фоні чого вдалось певний період часу утримувати нестабільну гематологічну ремісію. Однак через рік лікування у пацієнта розвинулась бластна криза. Призначено індукційну хіміотерапію, на фоні чого до лікування додано четвертий препарат з групи ІТК, дазатиніб. Суттєвого ефекту досягти не вдалось. Потрібно зазначити, що, незважаючи на наявність чітких показів до проведення аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (ТГСК), у даного пацієнта з різних причин застосування цього методу лікування було не доступним. В якості терапії відчаю хворому було призначено понатиніб, на фоні чого показники периферичної крові та самопочуття пацієнта суттєво покращились, однак досягти ремісії за даними цитологічного дослідження кісткового мозку не вдалось. Лікування не супроводжувалось значними побічними явищами. Стабілізація стану тривала близько 3 місяців, після чого повторно виникли ознаки агресивної бластної кризи, яка, на жаль, привела до летального результату. Лікування п'ятого пацієнта виявилось більш успішним. Цьому хворому діагноз ХМЛ в хронічній фазі було встановлено у віці 52 роки. Історія його лікування розпочалась з призначення імаїнібу після нетривалої циторедукції за допомогою гідроксисечовини. Слід зазначити, що у цього пацієнта була вкрай незадовільна толерантність до майже кожного з видів призначеної протилейкемічної терапії. Так, вже в перші місяці лікування ІМ у пацієнта розвинувся ексудативний перикардит, у зв'язку з чим терапію перервано та після лікування ускладнень переведено хворого на лікування нілотинібом. Досягнуто повну гематологічну та часткову цитогенетичну відповідь, яка виявилась нетривалою: її втрату було зафіксовано вже при наступному цитогенетичному обстеженні. Здійснено спробу лікування препаратами інтерферону в поєднанні з малими дозами цитарабіну, однак знову ж таки на заваді адекватному та тривалому застосуванню цієї схеми стали побічні явища у вигляді вираженої гіпертермічної реакції та нудоти. У зв'язку з цим,

розпочато наступну лінію протилейкемічної терапії, на цей раз з використанням ПТК 2-го покоління, дазатинібу. Препарат застосовувався у різних дозуваннях від 100 мг до 140 мг на добу та дозволив стабілізувати стан пацієнта протягом близько 2,5 років. Після чергової прогресії захворювання проведено мутаційний аналіз та виявлено мутацію Q252H. За даними профілю чутливості оптимальним при цій мутації було б застосування іматинібу або бозутинібу [4]. Однак, якщо перший не було можливості застосувати з огляду на побічні явища, то другий на той момент був не доступний. З огляду на це, а також на відсутність можливості проведення аlogenної ПТСК, пацієнту розпочато лікування понатинібом в початковій дозі 45 мг на добу. Вже у перші тижні лікування у пацієнта виникла різка та резистентна артеріальна гіпертензія, у зв'язку з чим дозу препарату було знижено вдвічі, призначено супровідну терапію. Не зважаючи на редукцію дози, через 3 місяці лікування було зафіксовано повну ЦВ, а через 6 місяців – велику молекулярну відповідь (ВМВ). У зв'язку з епізодом фібриляції передсердь, дозу понатинібу було знижено до 15 мг на добу. На даний час тривалість лікування понатинібом складає 22 місяці, утримується ВМВ.

Особливості лікування всієї групи пацієнтів та його результати підсумовано у таблиці.

Таблиця. Характеристика хворих на ХМЛ, які отримували лікування понатинібом

Пацієнт	Мутація	Попередня терапія	Фаза ХМЛ перед початком РО	Тривалість лікування РО	Відповідь
1.	T315I	IM, NI, HU	Хронічна	6 років	ПЦВ
2.	T315I	NI, IM, HU, LD ARA-C	Хронічна	18 місяців	ПГВ
3.	T315I	IM, NI, хіміотерапія	Бластна криза	5 місяців	Прогресія ХМЛ
4.	F359V	IM, NI, LD Aга-C, BOS, DAS, хіміотерапія	Бластна криза	3 місяці	Прогресія ХМЛ
5.	Q252H	IM, NI, IFN + LD ARA-C, DAS	Хронічна	22 місяці	ПГВ, ВМВ

Примітка: РО – понатиніб; IM – іматиніб; NI – нілотиніб; IFN – інтерферон; HU – гідроксисечовина; DAS – дазатиніб; BOS – бозутиніб; LD ARA-C малі дози цитарабіну; ПГВ – повна гематологічна відповідь; ПЦВ – повна цитогенетична відповідь; ВМВ – велика молекулярна відповідь.

Обговорення

Незважаючи на вражаючу ефективність іматинібу в лікуванні пацієнтів з вперше виявленою ХМЛ, у близько 40% пацієнтів виникає непереносимість або резистентність до препарату. Найбільш поширеним та вивченим механізмом розвитку неефективності лікування вважається виникнення мутацій кіназного домена гену *BCR/ABL* [4,6,7]. І хоча більш потужні інгібітори тирозинкінази 2-го покоління були розроблені для подолання більшості резистентних мутацій, деякі з них залишаються стійкими до одного з цих препаратів, а окремі мутації спричиняють резистентність до всіх представників цієї групи ліків [5]. За даними Branford та співавторів мутація T315I є найбільш частою у пацієнтів з ХМЛ та спричиняє резистентність до усіх ІТК першого та другого покоління [8]. Як наслідок, у пацієнтів з наявністю даної мутації до появи понатинібу показники виживання та ефективності лікування були значно нижчими, ніж у інших хворих з ХМЛ. Так, у ретроспективному дослідженні французької групи з вивчення ХМЛ проаналізовано 89 пацієнтів, резистентних до іматинібу та встановлено, що медіана загального виживання у хворих з мутацією T315I становила 12,6 місяців, тоді як для пацієнтів з іншими мутаціями медіана не була досягнута [6, 9]. У іншій роботі було проаналізовано 386 пацієнтів, які отримували ІМ та мали ту чи іншу мутацію, виявлено, що розвиток бластної кризи частіше виникав у хворих з наявністю T315I [6, 8]. Понатиніб належить до препаратів з групи ІТК 3-го покоління та має виражену інгібіторну дію при наявності як немутованого гену *BCR/ABL*, так і при розвитку усіх клінічно значимих мутацій включно з T315I [10]. Ці дані було підтверджено результатами дослідження 2-ї фази PACE, підсумок якого було опубліковано Cortes та співавторами [11]. У вказаному дослідженні проаналізовано 449 пацієнтів з різними фазами ХМЛ та Rh+ гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ), резистентних до попереднього лікування ІТК. У близько третини учасників дослідження було виявлено мутацію T315I. За результатами лікування пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ велику ЦВ вдалось досягти у 60% з них, а у 54% – повну ЦВ. Що стосується молекулярної відповіді, то ВМВ отримано у 40% цих хворих, а редукцію транскрипта *BCR/ABL* на 4,5 log (MR4.5) – у 24% пацієнтів. Слід зазначити, що у підгрупі пацієнтів з наявністю T315I ефективність була вищою, ніж у всіх пацієнтів загалом, при чому велику ЦВ у цих хворих досягнуто у 72% випадків. Однак, за даними авторів, це може бути пов'язано з молодшим віком пацієнтів цієї підгрупи та наявністю у них ряду інших сприятливих факторів, порівняно з загальною вибіркою. Та-

кий вражаючий ефект перегукується також з результатами, отриманими у пацієнтів, описаних нами в даному дослідженні. У всіх 3 хворих з хронічною фазою ХМЛ досягнутий позитивний ефект на лікування понатинібом, при чому в одному випадку отримано ВМВ, ще у одного пацієнта найкращою відповіддю на даний час є ПЦВ і у останнього хворого вдалось досягнути лише ПГВ. Значно гірший результат отримано у двох пацієнтів з бластною кризою, у яких значної відповіді на лікування не було. Слід зазначити, що за даними вже згаданого дослідження РАСЕ, ефективність лікування пацієнтів з БК також була значно гіршою, однак серед 62 проаналізованих випадків у частини все ж вдалось досягти гематологічну, повну цитогенетичну та навіть велику молекулярну відповідь (31, 24 та 13% відповідно) [11].

Незважаючи на обнадійливі результати лікування, не варто забувати про безпеку пацієнтів та побічні явища лікування. За даними Cortes та співавторів серед найчастіших ускладнень лікування понатинібом виділяють висипання на шкірі, біль у животі, тромбоцитопенію, головний біль, сухість шкіри та закрепи [11,12]. Ці прояви виникали у більше 40% проаналізованих хворих. Окремо відзначається небезпека розвитку артеріальних та венозних оклюзій, як цереброваскулярних, кардіоваскулярних, так і з ураженням периферичних судин. Такі ускладнення можуть бути загрозливими для життя пацієнта та призводити до летальних наслідків. Серед проаналізованих нами пацієнтів загальна переносимість лікування була доброю, однак виникали ускладнення, профіль яких відповідає даним літератури. Найбільш значними на нашу думку були явища артеріальної гіпертензії, фібриляції передсердь та тромбоцитопенії.

Висновки

Підсумовуючи власні результати та дані міжнародних досліджень, слід відзначити, що понатиніб є потужним та ефективним препаратом для лікування складної групи резистентних пацієнтів з хронічною міелоїдною лейкемією. Окремо слід відзначити його активність при наявності мутації T315I, яка спричиняє резистентність до всіх інших доступних препаратів з групи ІТК. Однак, при цьому вкрай важливою є необхідність враховувати описані побічні явища, зокрема небезпеку артеріальних та венозних оклюзій. На прикладі описаної групи хворих гостро постає проблема вчасного проведення мутаційних досліджень та виявлення резистентних мутацій, і як наслідок – вчасного застосування понатинібу у ранніх фазах лейкемії, коли його ефективність є максимальною. На сьогоднішній день ці проблеми є невирішеними у нашій країні, де можливість застосування

вказаних методів діагностики, а також лікування резистентних хворих понатинібом чи проведення їм аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин є різко обмежена поодинокими випадками.

Література

1. Bacarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 122(6):872-84.
2. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2007; 8(11):1018-29.
3. Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7519-27.
4. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood*. 2011;118(5):1208-15.
5. Nicolini FE, Ibrahim AR, Soverini S, et al. The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis. *Haematologica*. 2013;98:1510-6.
6. Soverini S, Branford S, Nicolini F, et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research*. 2014;38:10-20.
7. Parker W, Yeung D, Yeoman A, et al. The impact of multiple low-level BCR-ABL1 mutations on response to ponatinib. *Blood*. 2016;127(15):1870-9.

Reference

1. Bacarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 122(6):872-84.
2. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2007;8(11): 1018-29.
3. Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7519-27.
4. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood*. 2011;118(5):1208-15.
5. Nicolini FE, Ibrahim AR, Soverini S, et al. The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis. *Haematologica*. 2013;98:1510-6.
6. Soverini S, Branford S, Nicolini F, et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research*. 2014;38:10-20.
7. Parker W, Yeung D, Yeoman A, et al. The impact of multiple low-level BCR-ABL1 mutations on response to ponatinib. *Blood*. 2016;127(15):1870-9.

8. Branford S, Melo J, Hughes T. Selecting optimal second-line kinase inhibitors therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*. 2009; 114(27): 5426-35.
9. Nicolini FE, Corm S, Le Q, et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia*. 2006;20:1061-6.
10. O'Hare T, Shakespeare W, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009; 16(5):401-12.
11. Cortes J, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018; 132(4):393-404.
12. Iclusig [summary of product characteristics]. Leatherhead, United Kingdom: ARIAD Pharmaceuticals, Inc, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited; 2017.
8. Branford S, Melo J, Hughes T. Selecting optimal second-line kinase inhibitors therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*. 2009; 114(27):5426-35.
9. Nicolini FE, Corm S, Le Q, et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia*. 2006;20:1061-6.
10. O'Hare T, Shakespeare W, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009; 16(5):401-12.
11. Cortes J, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018; 132(4):393-404.
12. Iclusig [summary of product characteristics]. Leatherhead, United Kingdom: ARIAD Pharmaceuticals, Inc, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited; 2017.

Надійшла: 28.10.201

Контакти: hematology_k@yahoo.com