

Эволюция терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I

А.Г. Туркина¹, Е.Г. Ломаи², Е.В. Морозова³, О.Ю. Виноградова⁴, Т.А. Митина⁵, Ю.В. Шатохин⁶,
Е.Г. Овсянникова², Ю.Ю. Власова³, С.М. Куликов¹, Е.Ю. Чельшева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

³НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Контакты: Екатерина Юрьевна Чельшева denve@bk.ru

Введение. Мутация T315I в киназном домене гена *BCR::ABL1* определяет развитие резистентности лейкозных клеток к воздействию ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – иматиниба и ИТК 2-го поколения – у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Влияние новых T315I-таргетных подходов на результаты терапии активно изучается.

Цель исследования – изучить клинические характеристики и подходы к терапии у пациентов с хронической фазой ХМЛ и мутацией T315I в клинической практике. Дополнительная задача – оценить общую выживаемость (ОВ) с учетом проводимой терапии.

Материалы и методы. В неинтервенционное ретроспективное многоцентровое исследование включены 88 взрослых пациентов с ХМЛ в хронической фазе и мутацией T315I, выявленной в период с января 2015 г. по ноябрь 2023 г., со сроком наблюдения ≥ 3 мес из 6 гематологических клиник России. Под T315I-таргетной терапией подразумевали зарегистрированные в России ИТК с клинически доказанной эффективностью по отношению к мутации T315I – понатиниб и асциминиб, а также аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Результаты. Медиана срока от установления диагноза до выявления мутации T315I составила 47 (6–192) мес. Пациенты с T315I получали 1–6 линий терапии; наиболее часто мутация T315I выявлялась после применения 2–3 линий терапии.

После выявления мутации T315I у 68 (77 %) пациентов проводилась терапия с T315I-таргетным действием. Вероятность назначения T315I-таргетного варианта терапии составила 51; 61; 74 и 84 % через 6; 12; 24 и 36 мес после выявления мутации T315I соответственно и была статистически значимо выше у пациентов с выявленной мутацией в 2018–2019 и 2020–2023 гг. по сравнению с 2015–2017 гг. ($p = 0,0256$). Время до применения 1-го T315I-таргетного подхода существенно сокращалось в зависимости от года обнаружения мутации ($p = 0,0002$); медиана срока назначения T315I-направленной терапии за указанные периоды сократилась с 17,8 до 2 мес.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполнена у 22 (25 %) из 88 больных: у 9 (41 %) – в качестве 1-го T315I-направленного воздействия; у 13 (59 %) больных до ее выполнения применялся асциминиб или понатиниб в качестве bridge-терапии.

Общая выживаемость во всей группе ($n = 88$) составила 95; 79 и 68 % на сроке 12; 36 и 60 мес соответственно. ОВ пациентов с выявленной мутацией T315I после 2020 г. была выше, чем в периоды 2015–2017 и 2018–2019 гг., однако различия статистически не значимы ($p = 0,1625$).

Заключение. Отбор резистентных клонов с мутацией T315I может происходить после любой линии терапии ИТК 1–2-го поколения. Продемонстрировано улучшение доступности T315I-направленной терапии в России в зависимости от периода выявления мутации T315I. При сокращении времени до применения T315I-направленной терапии отмечена тенденция к повышению ОВ. Выявленные различия в оценках ОВ могут быть связаны с факторами селекции с учетом ретроспективного характера исследования. Для оценки эффективности разных протоколов T315I-направленной терапии требуются детализированные проспективные исследования.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, асциминиб, резистентность, мутация *BCR::ABL1*, ингибитор тирозинкиназы

Для цитирования: Туркина А.Г., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В. и др. Эволюция терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией Т315I. Онкогематология 2024;19(4):93–107.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-93-107>

Evolution of therapeutic approaches in patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation

A.G. Turkina¹, E.G. Lomaia², E.V. Morozova³, O. Yu. Vinogradova⁴, T.A. Mitina⁵, Yu. V. Shatokhin⁶, E.G. Ovsyannikova², Yu. Yu. Vlasova³, S.M. Kulikov¹, E. Yu. Chelysheva¹

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

²V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁴S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevskiy pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia

Contacts: Ekaterina Yur'evna Chelysheva denve@bk.ru

Background. The T315I mutation in *BCR::ABL1* kinase domain determines the resistance of leukemia cells to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) – imatinib and second-generation TKIs – in patients with chronic myeloid leukemia (CML). The impact of new T315I-targeted approaches on treatment outcomes is being actively studied.

Aim. To evaluate the clinical characteristics and therapy approaches in chronic-phase CML patients with T315I mutation in clinical practice. An additional objective is to evaluate overall survival (OS) by considering the therapy provided.

Materials and methods. The non-interventional retrospective multicenter study included 88 adult patients with chronic-phase CML and the T315I mutation identified between January 2015 and November 2023, with a follow-up period of ≥ 3 months from 6 hematology clinics in Russia. T315I-targeted therapy refers to TKIs registered in Russia with clinically proven efficacy against the T315I mutation – ponatinib and asciminib, as well as allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Results. The median time from diagnosis to T315I mutation detection was 47 (6–192) months. Patients with T315I received 1–6 lines of therapy; most often, the T315I mutation was detected after 2–3 lines of therapy. After T315I mutation detection, 68 (77 %) patients received T315I-targeted therapy. The probability of receiving T315I-targeted therapy was 51; 61; 74 and 84 % at 6; 12; 24 and 36 months after T315I mutation detection, respectively, and was statistically significantly higher in patients with a detected mutation in 2018–2019 and 2020–2023 compared to 2015–2017 ($p = 0.0256$). The time to the first T315I-targeted approach was significantly reduced by year of mutation detection ($p = 0.0002$); the median time to T315I-targeted therapy over these periods was reduced from 17.8 to 2 months. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was performed in 22 (25 %) of 88 patients: in 9 (41 %) – as the 1st T315I-targeted therapy; in 13 (59 %) patients, asciminib or ponatinib were used as bridge-therapy before it. Overall survival in the total group ($n = 88$) was 95; 79 and 68 % at 12; 36 and 60 months, respectively. The OS of patients with identified T315I mutation after 2020 was higher than in 2015–2017 and 2018–2019 periods, but the differences were not statistically significant ($p = 0.1625$).

Conclusion. Selection of resistant clones with the T315I mutation can occur after any line of 1st–2nd generation TKI therapy. Improved availability of T315I-targeted therapy in Russia has been demonstrated depending on the period of T315I mutation detection. When the time to T315I-targeted therapy was reduced, a trend towards improved OS was observed. The differences in OS estimates identified may be related to selection factors given the retrospective nature of the study. Detailed prospective studies are required to evaluate the efficacy of different T315I-directed therapy protocols.

Keywords: chronic myeloid leukemia, asciminib, resistance, *BCR::ABL1* mutation, tyrosine kinase inhibitor

For citation: Turkina A.G., Lomaia E.G., Morozova E.V. et al. Evolution of therapeutic approaches in patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(4):93–107. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-93-107>

Введение

После появления в 2001 г. первого ингибитора *BCR::ABL1* тирозинкиназы иматиниба и его внедрения в клиническую практику таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) при Ph-позитивном хроническим миелолейкозе (ХМЛ) позволила миними-

зировать частоту прогрессии до продвинутых фаз – фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) – и увеличить общую выживаемость (ОВ) [1–6]. При достижении оптимального ответа на терапию ИТК ОВ пациентов с хронической фазой (ХФ) ХМЛ стала сопоставима с общепопуляционной [6].

Несмотря на столь впечатляющие результаты, около 25 % больных не достигают оптимального ответа при лечении иматинибом в 1-й линии или теряют ранее достигнутый ответ. По данным регистра ХМЛ в России (2016 г.), доля больных с отсутствием оптимального ответа через ≥ 12 мес терапии составляет 27 % [7], что согласуется с данными многочисленных исследований, представленных в современных обзорах и рекомендациях [8]. Препараты ИТК 2-го поколения (ИТК2) — дазатиниб, nilотиниб и бозутиниб — показали свою эффективность при резистентности или непереносимости иматиниба, однако оптимальный ответ при применении ИТК2 во 2-й линии достигается не более чем у половины больных [3–5].

В качестве биологических основ резистентности к терапии ИТК описаны как *BCR::ABL1*-независимые механизмы (дополнительные сигнальные пути, экспрессия белка множественной лекарственной резистентности, связывание отдельных ИТК с транспортными белками крови) [9], так и связанные с *BCR::ABL1*, которые включают амплификацию и гиперэкспрессию данного гена [10], а также мутации его киназного домена.

Появление точечных мутаций *BCR::ABL1* у 14–45 % больных с неудачей терапии ИТК (чаще в продвинутых фазах по сравнению с ХФ) связывают с геномной нестабильностью и аномально повышенной киназной активностью белка *BCR::ABL1* [11–15]. Среди всех мутаций киназного домена гена *BCR::ABL1* следует особо выделить T315I, так как она является причиной нечувствительности лейкозных клеток не только к иматинибу, но и к ИТК2 — nilотинибу, дазатинибу и бозутинибу [14–17]. При этой мутации в функциональной части киназного домена *ABL1* происходит замена аминокислоты треонина на изолейцин в положении 315, что приводит к нарушению пространственного связывания с этими ИТК. Помимо пространственной преграды, при наличии T315I происходит устранение самоингибирующих механизмов регуляции.

У больных ХМЛ с резистентностью к терапии иматинибом мутация T315I встречается с частотой 12–20 % среди всех мутаций киназного домена гена *BCR-ABL* [13, 16–19]. В нескольких публикациях сообщается, что наличие мутации T315I определяет худший прогноз ХМЛ [20–22]. ОВ и выживаемость без прогрессирования больных с мутацией T315I были ниже, чем у пациентов с оптимальным ответом на терапию иматинибом и пациентов с резистентностью к иматинибу, но без мутации T315I. Также установлено, что ОВ больных с мутацией T315I зависит от фазы ХМЛ: медиана ОВ от момента выявления T315I составила 22,4; 28,4 и 4 мес в ХФ, ФА и БК соответственно. Однако эти исследования преимущественно проводились в период, когда единственным эффективным методом терапии при мутации T315I была аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)

[23, 24], а в клинической практике еще не были доступны новые препараты ИТК, способные эффективно воздействовать на клоны с мутацией T315I: ИТК 3-го поколения понатиниб [25–27] и первый в своем классе аллостерический ИТК асциминиб [28–33].

Согласно новым данным крупного исследования центра M.D. Anderson, популяция T315I-позитивных пациентов может составлять около 8 % среди всех больных с резистентностью к терапии вне зависимости от фазы заболевания [34]. Авторы отметили, что после применения T315I-направленных подходов результаты терапии больных ХМЛ с мутацией T315I существенно улучшились, но по-прежнему были связаны с фазой заболевания: медиана ОВ составила 132; 31 и 6 мес у больных с ХФ, ФА и БК соответственно; у T315-позитивных пациентов с ХФ ХМЛ, которые получали терапию понатинибом или асциминибом, медиана ОВ составила 142 мес по сравнению с 62 мес у пациентов, не получавших эту терапию.

В настоящее время отсутствуют актуальные данные о частоте выявления мутации T315I у пациентов с ХФ ХМЛ в России. Информация о ее распространенности, характеристиках пациентов с этой мутацией, применяемых терапевтических подходах и их результативности актуальна для оптимизации алгоритмов ведения данной популяции больных.

Цель исследования — изучить клинические характеристики и подходы к терапии у пациентов с ХФ ХМЛ и мутацией T315I в клинической практике. Задачи исследования: изучить ежегодный прирост пациентов с ХФ ХМЛ и мутацией T315I в исследовательских центрах, а также их демографические и анамнестические характеристики; охарактеризовать используемые подходы к терапии до/после обнаружения мутации T315I. Дополнительной задачей являлась оценка ОВ пациентов с ХФ ХМЛ и мутацией T315I в общей популяции и с учетом проводимой терапии.

Материалы и методы

Сбор информации выполнялся в рамках неинтервенционного ретроспективного многоцентрового исследования. Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов > 18 лет;
- выявление мутации T315I в период с 1 января 2015 г. по 1 ноября 2023 г.;
- диагноз ХФ Ph+ ХМЛ на момент обнаружения мутации T315I;
- срок наблюдения после выявления мутации T315I — ≥ 3 мес.

Сбор информации проводился ретроспективно на основании данных медицинских карт пациентов. Перечень параметров включал демографические данные, даты установления диагноза, первого выявления мутации T315I, последней оценки жизненного статуса, а также информацию о применяемых видах и сроках терапии ХМЛ до и после выявления мутации T315I, включая названия применяемых препаратов и факт

выполнения алло-ТГСК. Данные о жизненном статусе больных собирались до 1 марта 2024 г. Исследование инициировано компанией «Новартис» и одобрено независимым этическим комитетом.

В исследовании принимали участие 6 клиник России (табл. 1), обладающих наиболее полной информацией о пациентах с ХМЛ и мутацией Т315I. Центры-участники выбраны на основании имеющегося опыта ведения указанной категории пациентов, возможности определения мутации Т315I и отслеживания результатов терапии.

Таблица 1. Число пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза и мутацией Т315I, включенных в исследование, в зависимости от центра-участника

Table 1. Number of patients with chronic phase chronic myeloid leukemia and T315I mutation included in the study by participating center

Центр-участник Participating center	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow	26 (29,5)
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg	24 (27,3)
НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg	20 (22,7)
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, г. Москва S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow	8 (9,1)
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow	7 (7,9)
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don	3 (3,4)
Всего Total	88 (100)

При описании терапии поколение ИТК определяли с учетом механизма действия препаратов и порядка их регистрации к применению в клинической практике. К ИТК 1-го поколения отнесен иматиниб; к ИТК 2 —

дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб (препараты, подавляющие большинство мутаций, возникающих при лечении иматинибом, кроме Т315I); к ИТК 3-го поколения — понатиниб (подавляет клоны клеток с мутацией Т315I). Асциминиб, который также активен по отношению к клонам с мутацией Т315I, отнесен к отдельному классу препаратов ИТК — аллостерическим или STAMP (Specifically Targeting Myristoyl Pocket).

В качестве терапии, способной эффективно воздействовать на клоны с мутацией Т315I (Т315I-таргетное действие) у больных ХМЛ, считали алло-ТГСК и зарегистрированные к применению в России ИТК понатиниб и асциминиб с доказанной эффективностью против мутации Т315I.

Под линией терапии подразумевали порядок назначения препаратов для лечения диагностированного ХМЛ, включая ИТК, гидроксимочевину, препараты интерферона α. Повторное назначение препарата считали отдельной линией. Под экспериментальной терапией понимали назначение любой другой терапии, включая не зарегистрированные к применению в России препараты ИТК.

Статистический анализ данных проведен в общей популяции пациентов и в подгруппах в зависимости от вида терапии и сроков наблюдения. Использовали стандартные методы описательной статистики, частотного анализа, однофакторные модели событийного анализа. В качестве основной конечной точки использовали ОВ после обнаружения мутации. При анализе ОВ для оценки распределений применяли методы Каплана–Майера с использованием *log-rank*-теста для оценки статистической значимости различий в группах.

Результаты

За рассматриваемый период в исследование включены 88 больных ХМЛ ХФ с мутацией Т315I. В среднем регистрировали 10 (6–14) пациентов ежегодно (табл. 2).

Медиана возраста больных на момент установления диагноза ХФ ХМЛ составляла 43,5 (18–71) года, на момент выявления мутации Т315I — 48,5 (23–80) года. На момент установления диагноза и выявления мутации Т315I наибольшая доля пациентов была из возрастной категории 40–59 лет: 43 (49 %) и 48 (55 %) лет соответственно (табл. 3). Преобладали лица мужского пола: 56 (64 %). На дату последней оценки были живы 63 (72 %) пациента.

Терапия до выявления мутации Т315I

До выявления мутации Т315I пациенты получали 1–6 линий терапии ИТК. Чаще всего мутацию Т315I выявляли во 2-й и 3-й линиях терапии: у 29 (33 %) и 25 (29 %) соответственно (рис. 1). Медиана времени от установления диагноза до выявления мутации Т315I составила 47 (6–192) мес.

Характеристика применяемых препаратов на момент выявления мутации Т315I представлена в табл. 4.

Таблица 2. Число пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза и обнаруженной мутацией T315I по годам
Table 2. Number of patients with chronic phase chronic myeloid leukemia and detected T315I mutation by year

Год обнаружения мутации Year of mutation detection	Число включенных пациентов, n (%) Number of patients included, n (%)
2015	8 (9,1)
2016	14 (15,9)
2017	8 (9,1)
2018	11 (12,5)
2019	14 (15,9)
2020	6 (6,8)
2021	10 (11,4)
2022	6 (6,8)
2023	11 (12,5)

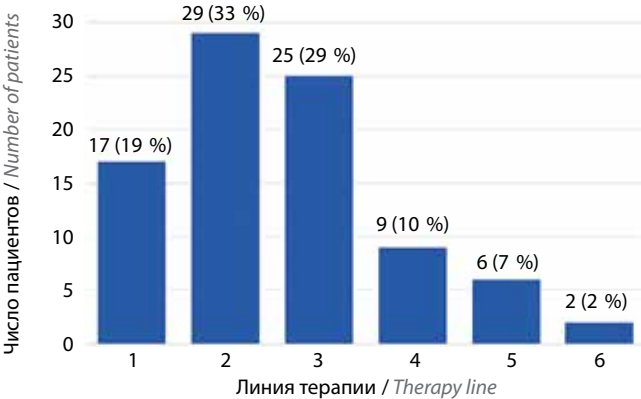


Рис. 1. Распределение пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза (n = 88) в зависимости от линии терапии, в которой выявлена мутация T315I
Fig. 1. Distribution of patients with the chronic phase of chronic myeloid leukemia (n = 88) depending on therapy line in which the T315I mutation was identified

Преимущественно мутацию выявляли при терапии ИТК2 — нилотинибом, дазатинибом или бозутинибом — суммарно у 62 (71 %) больных. При терапии иматинибом мутация T315I выявлена у 18 (20 %) больных. У 3 пациентов мутация впервые выявлена на фоне терапии понатинибом, у 3 — экспериментальной терапии. Двое пациентов получали на момент выявления мутации гидроксимочевину.

Терапия после выявления мутации T315I

Медиана времени наблюдения за пациентами после обнаружения мутации T315I составила 41,6 мес. Двадцать (23 %) из 88 больных никогда не получали терапию с клинически доказанной эффективностью по отношению к клонам с мутацией T315I. Из 68 пациентов, которые получали терапию с T315I-таргетным

Таблица 3. Демографические и анамнестические характеристики пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза и мутацией T315I
Table 3. Demographic and anamnestic characteristics of patients with chronic phase chronic myeloid leukemia and T315I mutation

Показатель Parameter	Значение Value
Мужчины/женщины, n (%) Male/female, n (%)	56 (64)/ 32 (36)
Медиана возраста на момент установления диагноза (диапазон), лет Median age at diagnosis (range), years	43,5 (18–71)
Число пациентов на момент установления диагноза, n (%): Number of patients at diagnosis, n (%):	
в возрасте 18–39 лет aged 18–39 years	34 (39)
в возрасте 40–59 лет aged 40–59 years	43 (49)
в возрасте ≥60 лет aged ≥60 years	11 (12)
Медиана возраста на момент выявления мутации T315I (диапазон), лет Median age at T315I mutation detection (range), years	48,5 (23–80)
Число пациентов на момент выявления мутации T315I, n (%): Number of patients at T315I mutation detection, n (%):	
в возрасте 18–39 лет aged 18–39 years	23 (26)
в возрасте 40–59 лет aged 40–59 years	48 (55)
в возрасте ≥60 лет aged ≥60 years	17 (19)
Медиана числа линий терапии ингибиторами тирозинкиназы за все время наблюдения (диапазон) Median number of tyrosine kinase inhibitor therapy lines during the total follow-up period (range)	4 (1–6)
Статус пациента на момент последней оценки, n (%): Patient status at last assessment, n (%):	
жив alive	63 (72)
умер died	25 (28)

действием, у 40 (59 %) в качестве 1-го терапевтического подхода назначен понатиниб, у 19 (28 %) — асцими-ниб, у 9 (13 %) — алло-ТГСК.
Мы проанализировали, какие терапевтические опции (препараты) использовались у пациентов после обнаружения мутации в зависимости от календарного года, а также назначения (рис. 2). Поскольку пациен-ту на различных сроках после обнаружения мутации может быть назначена терапия различными препара-тами, мы анализировали частоту назначений. В 2018–2019 гг. существенно возросла доля назначений пона-тиниба (с 32 до 55 %) по сравнению с 2015–2017 гг., а в 2020–2023 гг. среди назначаемых препаратов

Таблица 4. Характеристика терапии на момент выявления мутации T315I у 88 больных с хронической фазой хронического миелолейкоза, n (%)
Table 4. Therapy characteristics at time of T315I mutation detection in 88 patients with chronic phase chronic myeloid leukemia, n (%)

Препарат Drug	Линия терапии Therapy line						
	1-я 1 st	2-я 2 nd	3-я 3 rd	4-я 4 th	5-я 5 th	6-я 6 th	1–6-я 1–6 th
Иматиниб Imatinib	15 (88)	2 (7)	1 (4)	0	0	0	18 (20)
Нилотиниб Nilotinib	1 (6)	15 (52)	1 (4)	2 (22)	1 (17)	0	20 (23)
Дазатиниб Dasatinib	0	9 (31)	16 (64)	2 (22)	2 (33)	2 (100)	31 (35)
Бозутиниб Bosutinib	1 (6)	2 (7)	5 (20)	2 (22)	1 (17)	0	11 (13)
Понатиниб Ponatinib	0	0	1 (4)	2 (22)	0	0	3 (3)
Экспериментальная терапия Experimental therapy	0	1 (3)	0	0	2 (33)	0	3 (3)
Гидроксимочевина Hydroxyurea	0	0	1 (4)	1 (11)	0	0	2 (2)
Всего Total	17 (100)	29 (100)	25 (100)	9 (100)	6 (100)	2 (100)	88 (100)

■ Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток / Hematopoietic stem cell transplantation
■ Асциминиб / Asciminib ■ Понатиниб / Ponatinib ■ Другое / Other

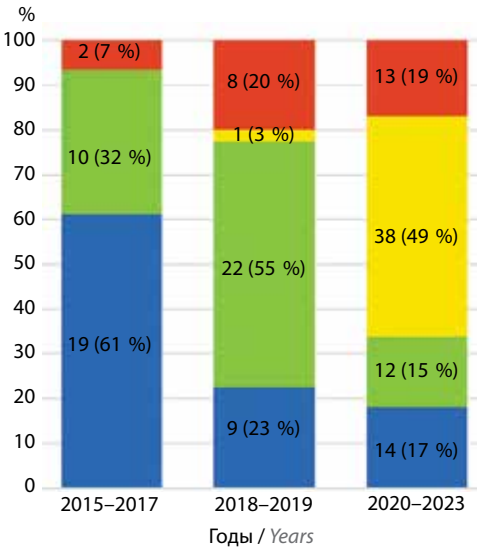


Рис. 2. Распределение терапевтических назначений у пациентов с мутацией T315I в зависимости от календарного года
Fig. 2. Distribution of therapeutic options in patients with T315I mutation depending on the calendar year

существенно возросла доля асциминива (с 3 до 49 %), что связано с доступностью препаратов. За весь период 2015–2023 гг. наблюдается устойчивая тенденция к снижению назначений нетаргетных препаратов. Затем мы проанализировали вероятность назначения T315I-таргетного лечения (без учета смертей

в качестве конкурирующего события). Вероятность назначения таргетного препарата в анализируемой группе из 88 больных составила 51; 61; 74 и 84 % через 6; 12; 24 и 36 мес после выявления мутации T315I соответственно (рис. 3). Вероятность назначения T315I-таргетного варианта терапии была статистически значимо выше для пациентов с выявленной мутацией в 2018–2019 и 2020–2023 гг. по сравнению с 2015–2017 гг. ($p = 0,0256$). У пациентов, у которых мутация T315I выявлена в 2015–2017 гг., вероятность назначения T315I-таргетного лечения к 12 мес составила 38 %, к 24 мес – 60 %; в 2018–2019 гг. – 76 и 80 %; в 2020–2023 гг. – 69 и 85 % соответственно.

В среднем T315I-таргетное лечение впервые назначали через 6 мес после детекции мутации T315I. Время до применения 1-го T315I-таргетного подхода существенно сокращалось в зависимости от года обнаружения мутации ($p = 0,0002$). Медиана времени до назначения 1-го T315I-таргетного воздействия (понатиниб, асциминиб или алло-ТГСК) в 2015–2017 гг. составила 17,8 (0,03–72,5) мес; в 2018–2019 гг. – 2 (0,23–36) мес; в 2020–2023 гг. – 2 (0–23) мес.

У 22 (25 %) из 88 больных выполнена алло-ТГСК, при этом у 9 (41 %) – в качестве 1-го T315I-направленного воздействия. Медиана времени от момента выявления мутации T315 до выполнения алло-ТГСК у 22 больных составила 9 (0,22–66) мес. У 1 (4,5 %) пациента проведена повторная алло-ТГСК в связи с неприживлением трансплантата и прогрессированием заболевания.

У части пациентов применялось несколько T315I-таргетных подходов: 14 (35 %) из 40 больных, получавших

Табл 5. Характеристика пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I и исходов наблюдения с учетом вида терапии

Table 5. Characteristics of patients with chronic myeloid leukemia and the T315I mutation and follow-up outcomes, by considering the therapy provided

Показатель Parameter	Понатиниб Ponatinib	Асциминиб Asciminib	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Другая терапия (иматиниб, ИТК 2-го поколения, экспериментальное лечение) Other therapy (imatinib, 2 nd generation TKI, experimental treatment)	Все пациенты после выявления мутации T315I All patients after T315I mutation detection
Число больных, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	40	19	9	20	88
Мужчины/женщины, <i>n</i> (%) Male/female, <i>n</i> (%)	29 (72,5)/11 (27,5)	8 (42)/11 (58)	6 (67)/3 (33)	13 (65)/7 (35)	56 (64)/32 (36)
Медиана возраста при выявлении мутации T315I (диапазон), лет Median age at T315I mutation detection (range), years	49,5 (24–73)	47 (27–80)	39 (23–46)	54,5 (29–67)	48,5 (23–80)
Число линий терапии ИТК до выявления мутации T315I, <i>n</i> (%): Number of TKI therapy lines before T315I mutation detection, <i>n</i> (%): 1–3 ≥4	35 (87,5) 5 (12,5)	12 (63) 7 (37)	6 (67) 3 (33)	18 (90) 2 (10)	71 (81) 17 (19)
Число линий терапии ИТК после выявления мутации T315I, <i>n</i> (%): Number of TKI therapy lines after T315I mutation detection, <i>n</i> (%): 1–3 ≥4	25 (62) 15 (38)	17 (89) 2 (11)	8 (89) 1 (11)	19 (95) 1 (50)	69 (78) 19 (22)
Медиана времени от установления диагноза до назначения таргетной терапии (диапазон), мес Median time from diagnosis to targeted therapy initiation (range), months	56 (9,5–192)	75 (8–192)	27 (7,8–106)	41 (6–154)	51 (6–192)
Медиана длительности таргетного лечения (диапазон), мес Median duration of targeted therapy (range), months	19 (2,7–80)	23 (2,4–46)	НП NA	НП NA	—
Дополнительная информация о терапии Additional information about therapy	14 пациентам назначен асциминиб после понатиниба. У 8 впоследствии выполнена алло-ТГСК 14 patients received asciminib after ponatinib. Eight subsequently received allo-HSCT	1 пациенту назначен понатиниб после асциминиба. У 5 впоследствии выполнена алло-ТГСК 1 patient received ponatinib after asciminib. Five subsequently received allo-HSCT	1 пациенту назначен асциминиб после алло-ТГСК 1 patient received asciminib after allo-HSCT	—	—
Умерли, <i>n</i> (%) Died, <i>n</i> (%)	13 (32,5)	0	3 (33)	9 (45)	25 (28)

Окончание табл. 5
End of table 5

Показатель Parameter	Понатиниб Ponatinib	Асциминиб Asciminib	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Другая терапия (имати- ниб, ИТК 2-го по- коления, эксперимен- тальное лечение) Other therapy (imatinib, 2 nd generation TKI, experimental treatment)	Все пациенты после выявления мутации T315I All patients after T315I mutation detection
3-летняя общая выживаемость 3-year overall survival	От начала приема понатиниба – 76 % (95 % ДИ 64–91 %) From initiation of ponatinib – 76 % (95 % CI 64–91 %)	От начала приема асциминиба – 100 % (95 % ДИ 100 %) From initiation of asciminib – 100 % (95 % CI 100 %)	От проведе- ния алло- ТГСК – 73 % (95 % ДИ 47–100 %) From allo- HSCT – 73 % (95 % CI 47–100 %)	От момента обнару- жения мутации – 50 % (95 % ДИ 29–88 %) From the time of mutation detection – 50 % (95 % CI 29–88 %)	От момента обнаружения мутации – 79 % (95 % ДИ 71–89 %) From the time of mutation detection – 79 % (95 % CI 71–89 %)

Примечание. Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ИТК – ингибиторы тирозинки-
назы; НП – не применимо; ДИ – доверительный интервал.
Note. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; TKI – tyrosine kinase inhibitors; NA – not applicable; CI – confidence interval.

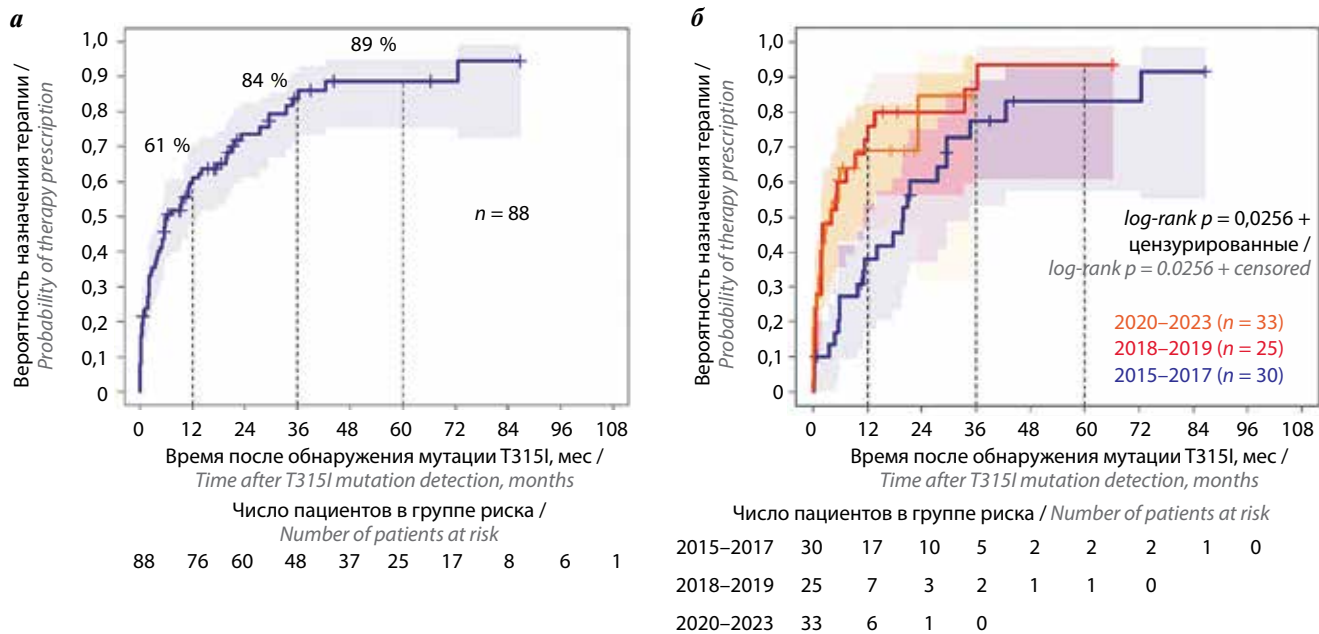


Рис. 3. Вероятность назначения терапии с доказанной эффективностью по отношению к мутации T315I у 88 пациентов с хроническим миело-
лейкозом: а – во всей когорте больных; б – в зависимости от периода выявления мутации T315I
Fig. 3. Probability of prescribing therapy with proven efficacy against the T315I mutation in 88 patients with chronic myeloid leukemia: а – in the total cohort
of patients; б – depending on the period of T315I mutation detection

понатиниб, впоследствии назначен асциминиб; 1 (5 %) пациенту, получавшему асциминиб, впоследствии назначен понатиниб. У 13 (59 %) из 22 пациентов, которым выполнена алло-ТГСК, до ее выполнения в качестве bridge-терапии применялся асциминиб или понатиниб. Характеристики пациентов и исходов наблюдения с учетом проводимой терапии представлены в табл. 5.

Учитывая гетерогенность терапевтических подходов как до, так и после обнаружения мутации T315I, в каче-

стве дополнительной иллюстрации приводим индивидуальные терапевтические треки пациентов (рис. 4).

Общая выживаемость пациентов с мутацией T315I

При медиане времени наблюдения после обнаружения мутации T315I 41,6 мес умерли 25 (28 %) пациентов. ОВ во всей группе (n = 88) составила 95; 79 и 68 % на сроке 12; 36 и 60 мес соответственно (рис. 5, а). ОВ пациентов с выявленной мутацией T315I после 2020 г.

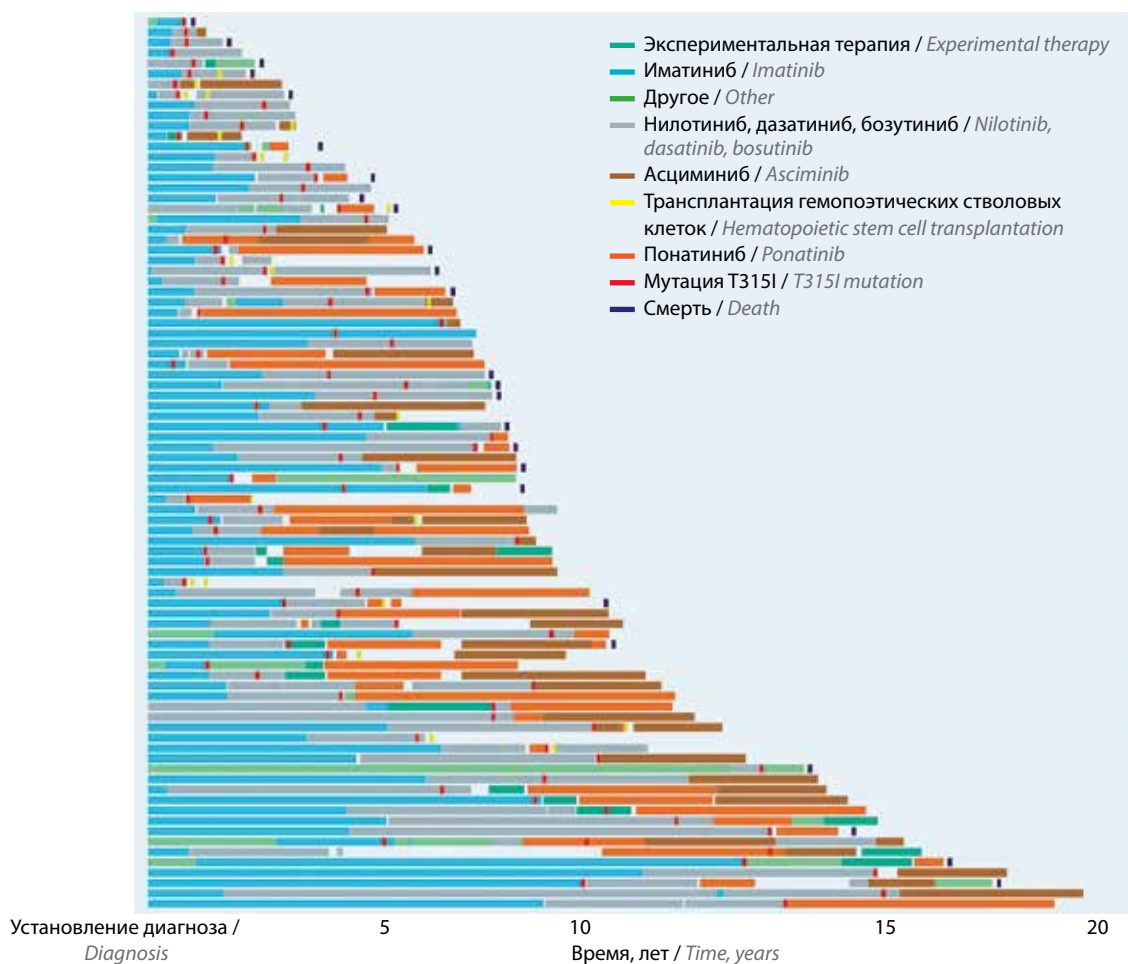


Рис. 4. Индивидуальная динамика терапевтических подходов у пациентов с хроническим миелолейкозом и мутацией T315I: другое – химиотерапевтические и прочие лекарственные средства (гидроксимочевина, цитарабин, курсы полихимиотерапии, венетоклакс, интерферон α)
Fig. 4. Individual dynamics of therapeutic approaches in patients with chronic myeloid leukemia and the T315I mutation: other – chemotherapy and other drugs (hydroxyurea, cytarabine, polychemotherapy courses, venetoclax, interferon α)

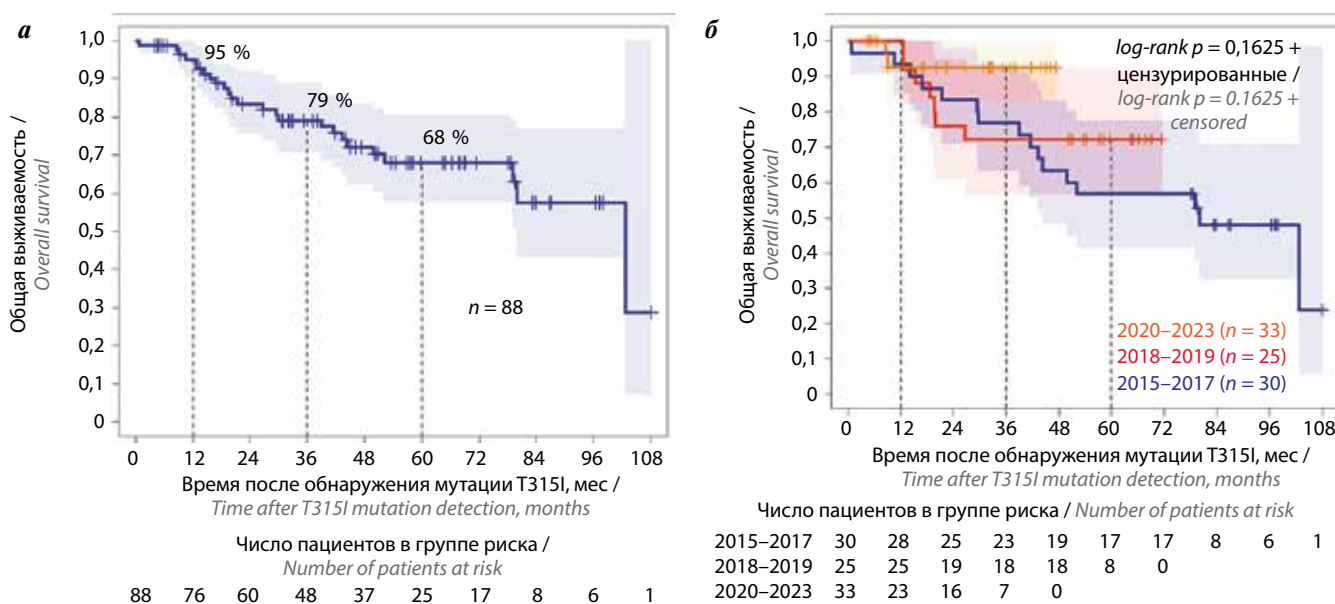


Рис. 5. Общая выживаемость больных хроническим миелолейкозом после обнаружения мутации T315I: а – за весь срок наблюдения; б – в зависимости от года обнаружения мутации
Fig. 5. Overall survival of patients with chronic myeloid leukemia after T315I mutation detection: а – for total observation period; б – depending on the year of mutation detection

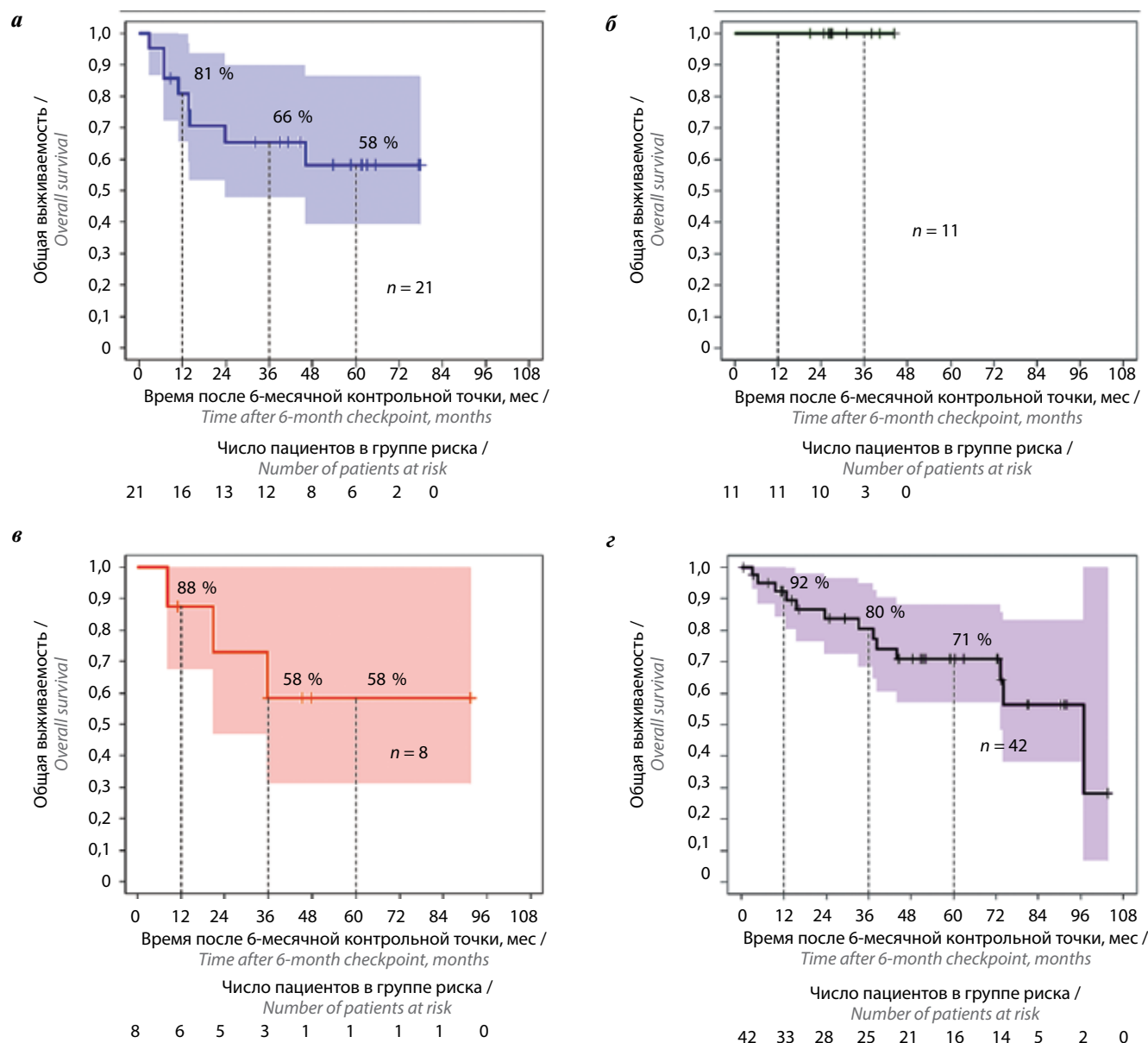


Рис. 6. Результаты 6-месячного landmark-анализа общей выживаемости пациентов с хроническим миелолейкозом после выявления мутации T3151: а – при терапии понатинибом; б – при терапии асциминибом; в – с выполненной аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в ранние сроки; г – без таргетного воздействия за первые 6 мес после выявления мутации
Fig. 6. Results of a 6-month overall survival landmark-analysis in patients with chronic myeloid leukemia after T3151 mutation detection: а – with ponatinib therapy; б – with asciminib therapy; в – with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation performed early; г – without targeted therapy in the first 6 months after mutation detection

была выше, чем в 2015–2017 и 2018–2019 гг., однако различия статистически не значимы ($p = 0,1625$) (рис. 5, б).

Смена терапии от момента обнаружения мутации происходила в разное время. Медиана выполнения алло-ТГСК составила 6 мес. Чтобы оценки выживаемости при разных видах терапии были сопоставимы, мы оценили ОВ начиная с 6-месячной контрольной точки (landmark-анализ) среди 82 пациентов со сроком наблюдения >6 мес после выявления мутации T3151. Из 6 пациентов, которые не вошли в этот анализ, 1 пациент умер менее чем через месяц после обнаружения мутации T3151; у 5 больных сроки наблюдения после

выявления мутации были <6 мес. Результаты 6-месячного landmark-анализа ОВ для T3151-направленной терапии представлены на рис. 6. Отдельно оценена ОВ у всех 22 пациентов, которые получали алло-ТГСК, с момента ее выполнения (рис. 7).

Следует подчеркнуть, что в данном исследовании не ставилась цель сравнить эффективность различных видов терапии. Такого рода задачи могут быть решены только в рамках многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Обнаруженные в нашей работе различия в оценках ОВ могут быть объяснены рядом причин, помимо эффективности, например факторами селекции. Поэтому надо быть

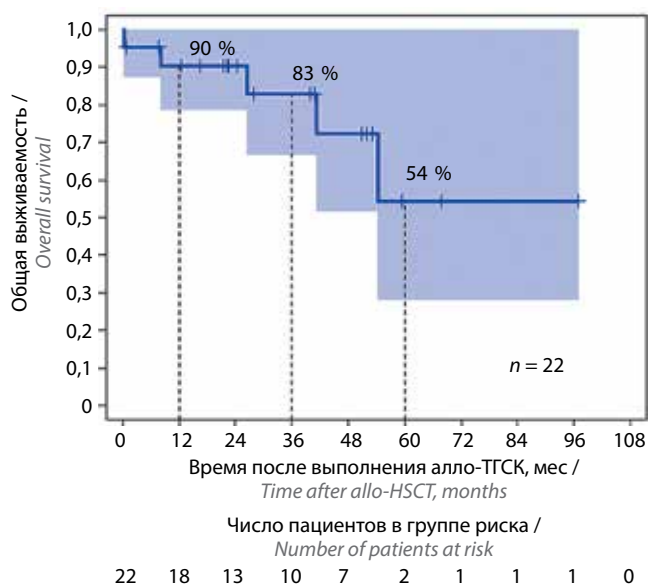


Рис. 7. Общая выживаемость группы больных хроническим миелолейкозом, которым проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)

Fig. 7. Overall survival of patients with chronic myeloid leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)

осторожными в выводах об эффективности протоколов терапии.

Обсуждение

До появления Т315I-направленной терапии наличие мутации Т315I было серьезным фактором, препятствующим получению оптимального ответа на лечение, в связи с нечувствительностью Т315I-мутантных клонов к воздействию иматиниба и ИТК2. Разработанные в последние годы новые подходы к терапии Т315I-позитивных пациентов с ХМЛ дают надежду на улучшение прогноза для этой категории больных.

По результатам нашего многоцентрового ретроспективного исследования получены важные данные о характеристиках этой немногочисленной относительно общего числа, но стабильно растущей когорты больных. Мы не выявили явных демографических особенностей данной группы пациентов — можно только отметить, что в нашей ретроспективной выборке несколько больше доля пациентов мужского пола (64 %). Это согласуется с данными исследования центра M.D. Anderson, в котором доля пациентов мужского пола среди больных с мутацией Т315I составила 62 % [34].

Полученные данные подтверждают, что отбор резистентных клонов, которые несут мутацию Т315I, может происходить при терапии любыми ИТК 1–2-го поколения. Наиболее часто, по нашим данным, мутация Т315I выявлялась после применения 2–3 линий терапии, но значительна также доля больных (19 %), у которых указанная мутация выявлена после 1-й линии терапии иматинибом. Крайне важным является выполнение современных рекомендаций по терапии

ХМЛ, которые предусматривают обязательное выполнение анализа на мутации киназного домена гена *BCR::ABL1* в случае отсутствия оптимального ответа на терапию и развития резистентности на любой линии лечения [35].

В исследуемой когорте у отдельных пациентов мутация Т315I выявлена на фоне применения некоторых препаратов с заявленной активностью против Т315I-позитивных клонов. Один из этих препаратов относился к экспериментальной терапии; к настоящему времени опубликованы только результаты доклинических исследований [36], а эффективная доза этого препарата для клинического применения у пациентов с мутацией Т315I не определена.

У 3 пациентов мутация Т315I впервые выявлена во время проведения терапии понатинибом, который зарегистрирован для применения при ХМЛ. Такой сценарий не может быть исключен с учетом того, что далеко не всегда пациентам выполняют мутационный анализ перед сменой терапии и мутации могли быть детектированы уже после начала терапии понатинибом. Кроме того, эти пациенты могли получать недостаточную для воздействия на Т315I дозу препарата, либо препарат был назначен уже в период плохо контролируемой прогрессии ХМЛ и были задействованы другие механизмы резистентности, помимо *BCR::ABL1*-связанных. Действительно, в нашем исследовании пациенты включались в ХФ ХМЛ на момент выявления мутации, однако по мере проведения терапии у них не могла быть исключена прогрессия до продвинутой фазы (данные о смене фазы ХМЛ не собирались), при которых эффективность таргетной терапии снижена и действие понатиниба могло быть недостаточным для сдерживания прогрессирования заболевания. По результатам многофакторного анализа центра M.D. Anderson установлено, что именно фаза ХМЛ, а не только сам факт наличия мутации Т315I имеет решающее значение для прогнозирования ОВ пациентов: 5-летняя ОВ Т315I-позитивных пациентов, у которых сохранялась ХФ, составила 70 % по сравнению с 37 и 10 % у больных с развитием ФА или БК соответственно [34].

По нашим данным, очевидно, что в течение последних лет значительно улучшилась доступность препаратов, которые специально разработаны для подавления Т315I-клонов (асциминиб и понатиниб). Во многом этому способствовала активность врачей-гематологов, которые направляли Т315I-позитивных пациентов в клиники, где проводились указанные исследования и программы, что давало возможность более раннего назначения таргетного по отношению к мутации Т315I терапевтического воздействия.

По нашим данным, после 2018 г. Т315I-направленная терапия (понатиниб, асциминиб или алло-ТГСК) применялась в статистически значимо более короткие сроки: медиана назначения указанной терапии снизилась с 17,8 до 2 мес. Все это могло способствовать

увеличению ОВ пациентов, что и было показано в нашем исследовании. Несмотря на то что мы не констатировали статистически значимых различий ОВ в зависимости от периода выявления мутации T315I ($p = 0,1625$), прослеживается отчетливая тенденция к ее повышению. Так, при выявлении мутации T315I в 2020–2023 гг. ОВ пациентов через 12 и 36 мес составила $>90\%$ с выходом на плато (см. рис. 5, б).

Помимо более ранних сроков назначения T315I-направленной терапии, повышению показателей ОВ могли способствовать совершенствование подходов к сопроводительной терапии больных, оптимизация режимов лечения и появление дополнительных терапевтических опций. В этот же период (2020–2023 гг.), кроме понатиниба, для пациентов стала доступна терапия первым аллостерическим ИТК — асциминибом, который, помимо активного воздействия на клоны с мутацией T315I, имеет благоприятный профиль безопасности даже при применении более высоких доз. Зарегистрированная для пациентов с мутацией T315I доза асциминиба составляет 400 мг/сут по сравнению с 80 мг/сут у пациентов без мутации. По результатам наблюдения за T315I-позитивными пациентами, которые получали асциминиб в I фазе клинических исследований (исследование CABL001X2101) [36], и по нашим собственным данным анализа больных в программе MAP [32], какой-либо дополнительной лекарственной токсичности при применении дозы 400 мг/сут не отмечено. Также при увеличении времени терапии асциминибом не отмечено повышения риска развития кардиоваскулярных событий [36] в отличие от понатиниба, для которого, по результатам исследования ОРТИС, кардиоваскулярные риски доказаны и установлен дозозависимый эффект. Наиболее часто кардиоваскулярные нежелательные явления терапии понатинибом зафиксированы при применении дозы 45 мг/сут, которая зарегистрирована для пациентов с мутацией T315I (дозы понатиниба для пациентов без мутации ниже). В исследовании PACE при применении дозы 45 мг/сут частота развития серьезных нежелательных окклюзионных артериальных событий составила 18 % [37]. В связи с этим в исследовании ОРТИС снижали дозу понатиниба до 30–15 мг/сут по мере достижения молекулярного ответа. Такой подход позволил снизить частоту развития серьезных нежелательных окклюзионных артериальных событий до 4 %, однако при этом также снижалась частота достижения ответа у T315I-позитивных пациентов [37].

По данным нашего исследования, наибольшая смертность отмечена при применении терапии без T315I-направленной активности (умерло 45 % пациентов), терапии понатинибом (32,5 %) и у пациентов без применения T315I-таргетных ИТК перед алло-ТГСК (33 %) (см. табл. 5). Смертей при терапии асциминибом по результатам нашего исследования не зарегистрировано. По результатам исследования CABL001X2101 также отмечено минимальное число смертей T315I-по-

зитивных пациентов при терапии асциминибом: умерли 2 из 48 тяжело предлеченных больных, и обе смерти связаны с инфекцией COVID-19 [36]. Настоящее ретроспективное исследование имело свои ограничения: сбор информации о причинах летальных исходов не был изначально предусмотрен, в связи с чем детализировать причины смерти пациентов не представлялось возможным. Для учета указанных характеристик у больных ХМЛ, имеющих резистентность к нескольким линиям терапии ИТК, наиболее оправданным представляется проспективный сбор данных.

Мы считаем, что с учетом отсутствия детальных клинических характеристик пациентов (фаза заболевания, ответ на предыдущих видах терапии, дозы препаратов и другие причины смертей), а также в связи с разными принципами селекции больных на лечение и разными сроками назначения терапии напрямую сопоставлять показатели ОВ при разных видах терапии некорректно, и это не планировалось в нашем исследовании. В связи с этим ОВ при разных видах терапии и в разные временные периоды следует воспринимать и интерпретировать осторожно. Безусловно, требуются более длительное наблюдение при терапии асциминибом и детальный анализ причин смертности при других видах лечения с оценкой возможной связи с применяемой терапией для формирования окончательных выводов.

Доля пациентов, которым выполнялась алло-ТГСК, по нашим данным, с течением времени остается значительной. Алло-ТГСК является оправданным подходом, особенно у пациентов с продвинутыми фазами ХМЛ [38, 39]. В нашем исследовании не собирались детальные характеристики, включающие тип трансплантата, тактику ведения в пред- и посттрансплантационном периоде и данные о возможных осложнениях алло-ТГСК. Освещение вопроса о результатах алло-ТГСК у больных ХМЛ требует отдельного анализа. Согласно современным клиническим рекомендациям, у пациентов с прогрессией ХМЛ до ФА или БК этот метод должен быть обязательно рассмотрен после достижения ремиссии заболевания. По данным российского исследования, ОВ у больных ХМЛ с мутацией T315I составила 48 %, при этом большинство описанных в указанной публикации пациентов (12 из 16) на момент определения мутации T315I были с ФА или БК ХМЛ [24]. По результатам исследования центра M.D. Anderson, выполнение алло-ТГСК являлось независимым благоприятным фактором, улучшающим прогноз ОВ у T315I-позитивных пациентов [34]. Применение ИТК с активностью против T315I в качестве bridge-терапии, как это было у части пациентов в нашем исследовании, является оправданным для достижения ремиссии заболевания.

Заключение

Выявление мутации T315I у больных ХФ ХМЛ перестает быть фатальным биологическим событием. В последние годы, с учетом появления ИТК 3-го поколения

понатиниба и аллостерического ИТК асциминиба, значительно улучшились возможности лечения больных ХМЛ с этой мутацией. По нашим данным, более ранний доступ к Т315I-направленным подходам позволяет улучшить результаты терапии и в итоге наметить тенденцию к повышению ОВ пациентов с мутацией Т315I. Оба препарата уже зарегистрированы в России и включены в обновленную версию клинических рекомендаций по тера-

пии ХМЛ, утверждение которых ожидается в ближайшее время. Новые возможности терапии необходимо использовать рационально, с индивидуальной оценкой возможных рисков для каждого пациента. Применение новых опций в клинической практике потребует от врачей вдумчивого выбора для получения максимальной эффективности терапии при минимизации явлений лекарственной токсичности.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Kantarjian H.M., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood* 2003;101(1): 97–100. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0545
2. Шухов О.А., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю. и др. Отдаленные результаты терапии хронического миелолейкоза: 20-летний анализ применения ингибиторов тирозинкиназ в России. *Гематология и трансфузиология* 2023;68(4):472–84. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484
Shukhov O.V., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu. et al. Long-term results of therapy for chronic myeloid leukemia: a 20-year analysis of the use of tyrosine kinase inhibitors in Russia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2023;68(4):472–84. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-472-484
3. Giles F.J., Le Coutre P.D., Pinilla-Ibarz J. 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):107–12. DOI: 10.1038/leu.2012.181
4. Shah N.P., Rousselot P., Schiffer C. 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):869–74. DOI: 10.1002/ajh.24423
5. Gambacorti-Passerini C., Brümmendorf T.H., Kim D.W. 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):732–42. DOI: 10.1002/ajh.23728
6. Bower H., Björkholm M., Dickman P.W. et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2851–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866
7. Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. *Клиническая онкогематология* 2017;10(3):390–401. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401
Turkina A.G., Novitskaya N.V., Golenkov A.K. et al. Chronic myeloid leukemia patient registry in the Russian Federation: from observational studies to the efficacy evaluation in clinical practice. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(3):390–401. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401
8. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
9. Kantarjian H.M., Talpaz M., Giles F. et al. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med* 2006;145(12):913–23. DOI: 10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00008
10. Куцев С.И., Морданов С.В. Амплификация гена *BCR-ABL* у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, рефрактерных к иматинибу. *Онкогематология* 2009;(3):57–60. DOI: 10.17650/1818-8346-2009-0-3-57-60
Kutzev S.I., Mordanov S.V. *BCR-ABL* gene amplification in patients with chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2009;(3):57–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2009-0-3-57-60
11. Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006;20(10):1767–73. DOI: 10.1038/sj.leu.2404318
12. Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Лазарева О.В., Туркина А.Г. Мутации киназного домена гена *BCR-ABL* при хроническом миелолейкозе. *Клиническая онкогематология* 2012;5(1):13–21. Chelysheva E.Yu., Shukhov O.A., Lazareva O.V., Turkina A.G. Kinase domain mutations of *BCR-ABL* gene in patients with chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(1):13–21. (In Russ.).
13. Мисюрин А.В., Мисюрина Е.Н., Тихонова В.В. и др. Частота встречаемости мутаций киназного домена гена *BCR-ABL* у больных хроническим миелолейкозом, резистентных к терапии иматинибом. *Российский биотерапевтический журнал* 2016;15(4):102–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-102-109
Misyurin A.V., Misyurina E.N., Tichonova V.V. et al. *BCR-ABL* gene kinase domain mutation frequency in imatinib resistant chronic myeloid leukemia patients. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2016;15(4):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-102-109
14. Кустова Д.В., Мотыко Е.В., Кириенко А.Н. и др. Ретроспективный анализ собственного многолетнего опыта исследования мутационного статуса киназного домена гена *BCR::ABL* у пациентов с хроническим миелолейкозом. *Онкогематология* 2024;19(3):45–60. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-45-60>
Kustova D.V., Motyko E.V., Kirienko A.N. et al. Retrospective analysis of own long-term experience in studying the *BCR::ABL* kinase domain mutational status in patients with chronic myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3): 45–60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-45-60>
15. Soverini S., Branford S., Nicolini F.E. et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2014;38(1):10–20. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.09.011
16. Corbin A., Buchdunger E., Pascal F. et al. Analysis of the structural basis of specificity of inhibition of the Abl kinase by STI571. *J Biol Chem* 2002;277(35):32214–9. DOI: 10.1074/jbc.M111525200
17. Mian A.A., Schüll M., Zhao Z. et al. The gatekeeper mutation T315I confers resistance against small molecules by increasing or restoring the ABL-kinase activity accompanied by aberrant transphosphorylation of endogenous BCR, even in loss-of-function mutants of BCR/ABL. *Leukemia* 2009;23(9):1614–21. DOI: 10.1038/leu.2009.69

18. O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al. *In vitro* activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65(11):4500–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0259
19. Shah N.P., Nicol J.M., Nagar B. et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2002;2(2):117–25. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00096-x
20. Nicolini F.E., Mauro M.J., Martinelli G. et al. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood* 2009;114(26):5271–8. DOI: 10.1182/blood-2009-04-219410
21. Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood* 2008;112(1):53–5. DOI: 10.1182/blood-2007-11-123950
22. Nicolini F.E., Corm S., Lê Q.H. 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(6):1061–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2404236
23. Nicolini F.E., Basak G.W., Soverini S. et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood* 2011;118(20):5697–700. DOI: 10.1182/blood-2011-07-367326
24. Vlasova J.Yu., Morozova E.V., Shukhov O.A. et al. Clinical features and outcomes in chronic myeloid leukemia with T315I mutation. *Cell Ther Transplant* 2017;6(2):26–35. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-2-26-35
25. O'Hare T., Shakespeare W.C., 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. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.09.028
26. Cortes J.E., 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. DOI: 10.1182/blood-2016-09-739086
27. Cortes J., Apperley J., Lomaia E. et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood* 2021;138(21):2042–50. DOI: 10.1182/blood.2021012082
28. Wylie A.A., Schoepfer J., Jahnke W. et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature* 2017;543(7647):733–7. DOI: 10.1038/nature21702
29. Hughes T.P., Mauro M.J., Cortes J.E. et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med* 2019;381(24):2315–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1902328
30. Manley P.W., Barys L., Cowan-Jacob S.W. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res* 2020;98:106458. DOI: 10.1016/j.leukres.2020.106458
31. Cortes J.E., Hughes T.P., Mauro M.J. et al. Asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, provides durable molecular response in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML) harboring the T315I mutation: primary efficacy and safety results from a phase 1 trial. *Blood* 2020;136(Suppl 1):47–50. DOI: 10.1182/blood-2020-139677
32. Туркина А.Г., Кузьмина Е.А., Ломая Е.Г. и др. Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России. *Клиническая онкогематология* 2023;16(1):54–68. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68
33. Туркина А.Г., Кузьмина Е.А. Результаты применения асциминиб, первого аллостерического ингибитора BCR::ABL1-тирозинкиназы, у больных хроническим миелолейкозом со множественной резистентностью к предшествующей терапии. *Клиническая онкогематология* 2023;16(3):311–20. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-311-320
34. Haddad F.G., Sasaki K., Bidikian A. et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation treated in the pre- and post-ponatinib era. *Am J Hematol* 2023;98(10):1619–26. DOI: 10.1002/ajh.27037
35. Mian A.A., Rafiei A., Haberbosch I. et al. PF-114, a potent and selective inhibitor of native and mutated BCR/ABL is active against Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias harboring the T315I mutation. *Leukemia* 2015;29(5):1104–14. DOI: 10.1038/leu.2014.326
36. Cortes J.E., Sasaki K., Kim D.W. et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. *Leukemia* 2024;38(7):1522–33. DOI: 10.1038/s41375-024-02278-8
37. Kantarjian H.M., Jabbour E., Deininger M. et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia [published correction appears in *Am J Hematol* 2023;98(6):991]. *Am J Hematol* 2022;97(11):1419–26. DOI: 10.1002/ajh.26894
38. Niederwieser C., Morozova E., Zubarovskaya L. et al. Risk factors for outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced phase CML. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(11):2834–41. DOI: 10.1038/s41409-021-01410-x
39. Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. и др. Изменения в стратегии лечения пациентов с прогрессирующей стадией ХМЛ в эру ингибиторов тирозинкиназы. *Клеточная терапия и трансплантация* 2020;9(4):44–8. DOI: 10.1038/s41409-021-01410-x
40. Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. et al. Changes in treatment strategies for patients with advanced CML in the tyrosine kinase inhibitor era. *Kletochnaya terapiya i transplantatsiya = Cellular therapy and Transplantation* 2020;9(4):44–8. (In Russ.).

Вклад авторов

А.Г. Туркина, Е.Г. Ломаиа, Е.В. Морозова, О.Ю. Виноградова, Ю.Ю. Власова, С.М. Куликов, Е.Ю. Челышева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи;

Т.А. Митина, Ю.В. Шатохин, Е.Г. Овсянникова: получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.G. Turkina, E.G. Lomaia, E.V. Morozova, O.Yu. Vinogradova, Yu.Yu. Vlasova, S.M. Kulikov, E.Yu. Chelysheva: design development, review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis and interpretation, article writing and editing;

T.A. Mitina, Yu.V. Shatokhin, E.G. Ovsyannikova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Туркина / A.G. Turkina: <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>

Е.Г. Ломаиа / E.G. Lomaia: <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>

Е.В. Морозова / E.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-0125-864X>

О.Ю. Виноградова / O.Yu. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Ю.В. Шатохин / Yu.V. Shatokhin: <https://orcid.org/0000-0003-2246-2858>

Е.Г. Овсянникова / E.G. Ovsyannikova: <https://orcid.org/0009-0003-0323-251X>

Ю.Ю. Власова / Yu.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>

С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Е.Ю. Челышева / E.Yu. Chelysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

Конфликт интересов

А.Г. Туркина: доклады и лекции для ООО «Новартис Фарма», «Пфайзер», «Р-Фарм», консультации и участие в экспертном совете ООО «Новартис Фарма»;

Е.Г. Ломаиа: доклады и лекции для ООО «Новартис Фарма», «Пфайзер», «Р-Фарм»;

Е.В. Морозова: доклады и лекции для ООО «Новартис фарма», «Р-фарм», SWISS;

О.Ю. Виноградова: доклады и лекции для ООО «Новартис фарма», «Бристоль Майерс Сквибб», «Пфайзер», «Фьюжн-Фарма»;

Т.А. Митина: доклады для ООО «Новартис Фарма», «Р-Фарм»;

Ю.В. Шатохин, Ю.Ю. Власова: доклады и лекции для ООО «Новартис Фарма», «Пфайзер»;

Е.Ю. Челышева: доклады для ООО «Новартис Фарма», «Р-Фарм», консультации и участие в экспертном совете Ascentage Pharma.

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

A.G. Turkina: reports and lectures for Novartis Pharma, Pfizer, R-Pharm, consultations and participation in the expert council of Novartis Pharma LLC;

E.G. Lomaia: reports and lectures for Novartis Pharma, Pfizer, R-Pharm;

E.V. Morozova: reports and lectures for Novartis Pharma, R-Pharm, SWISS;

O.Yu. Vinogradova: reports and lectures for Novartis Pharma, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Fusion-Pharma;

T.A. Mitina: reports for Novartis Pharma, R-Pharm;

Yu.V. Shatokhin, Yu.Yu. Vlasova: reports and lectures for Novartis Pharma, Pfizer;

E.Yu. Chelysheva: reports for Novartis Pharma, R-Pharm, consultations and participation in the expert council of Ascentage Pharma.

Other authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ООО «Новартис Фарма».

Funding. The study was conducted with the support of Novartis Pharma LLC.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.