УДК: 616.155.392.8-036.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Зоиров Шерзод Гуломназирович, Махмудова Азиза Джумановна
Ассесорова Юлиана Юрьевна, Исламов Миралишер Садриддинович
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Данная статья посвящена эпидемиологическим аспектам и клинической характеристики хронического миелолейкоза и изучению актуальности данного заболевания, учитывая ее распространенность и процент заболеваемости среди населения, в зависимости от региона или страны. Доказана необходимость исследования региональных эпидемиологических особенностей, социально-экономических факторов заболеваемости и условий оказания медицинской помощи больным с хроничеким миелолейкозом.*

Ключевые слова: *хроничекий миелолейкоз, распространенность, эпидемиологические аспекты, лечение.*

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Zoirov Sherzod Gulomnazirovich, Makhmudova Aziza Djumanovna
Assesorova Yuliana Yurievna, Islamov Miralisher
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *This article is devoted to the epidemiological aspects and clinical characteristics of chronic myeloid leukemia, as well as the relevance of studying this disease, considering its prevalence and incidence rate among the population depending on region or country. The necessity of researching regional epidemiological features, socio-economic factors of morbidity, and the conditions of medical care for patients with chronic myeloid leukemia has been substantiated.*

Keywords: *chronic myeloid leukemia, prevalence, epidemiological aspects, treatment.*

СУРУНКАЛИ МИЕЛОИД ЛЕЙКОЗНИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ ВА КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Зоиров Шерзод Гуломназирович, **Махмудова Азиза Джумановна**
Ассесорова Юлиана Юрьевна, Исламов Миралишер Садриддинович
Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Тезис. *Ушбу мақола хроник миелоид лейкоз касаллигининг эпидемиологик жиҳатлари ва клиник хусусиятларига, шунингдек, ушбу касалликнинг долзарблиги, унинг тарқалиши ва аҳоли орасида касалланиш даражасига қараб, турли ҳудудлар ёки мамлакатлар бўйича таҳлил қилинишига бағишланган. Хроник миелоид лейкоз билан касалланган беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш шароитлари, касалланишнинг ижтимоий-иқтисодий омиллари ва ҳудудий эпидемиологик хусусиятларни ўрганиш зарурлиги исботланган.*

Калит сўзлар: *хроник миелоид лейкоз, тарқалиши, эпидемиологик жиҳатлар, даволаш.*

Хронический миелоидный лейкоз представляет собой клональное опухолевое миелопролиферативное новообразование, обусловленное злокачественным перерождением стволовых гемопоэтических клеток и характеризующееся усилением пролиферации гранулоцитарного ростка без потери способности к дифференцировке, гиперплазией миелоидной ткани, миелоидной метаплазией кроветворных органов, ассоциированное с хромосомной аномалией – транслокацией t(9;22)(q34;q11), в результате которой образуется химерный ген *BCR::ABL1* [Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., 2020]. Код данного заболевания по МКБ-10: С92.1 Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), BCR/ABL-позитивный [Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., 2017; International statistical classification of diseases, 2019].

Достоверная эпидемиологическая информация о хронических миелопролиферативных заболеваниях (ХМПЗ), в частности о хроническом миелолейкозе, встречается редко. ХМЛ – относительно редкое заболевание. По данным различных авторов на долю этой пратологии приходится от 15% до 30% всех случаев лейкозов у взрослых [Kim K, McMillin GA, 2019; Lin Q, Mao L,

2020; Siegel RL, Miller KD, 2023; Shah NP, Bhatia R, 2024].

В течение жизни ХМЛ диагностируется у одного из каждых 500-600 человек [Kim K, McMillin GA, 2019]. Отчеты нескольких европейских регистров ХМЛ неизменно показывают, что общая ежегодная первичная заболеваемость данной нозологической формой клонального пролиферативного заболевания крови составляет 0,7-1,0 на 100000 населения. Более широкий анализ многочисленных данных свидетельствует, что показатели заболеваемости варьируют от 0,4 до 2,0 случаев на 100000 жителей [Rohrbacher M, Hasford J., 2009].

Имеющаяся в настоящее время информация показывает, что заболеваемость ХМЛ варьирует в зависимости от возраста, пола и географического региона [Miranda-Filho A, Piñeros M, 2018; Lin Q, Mao L, 2020]. В частности, известно, что данная патология может быть выявлена в любом возрасте, однако с возрастом заболеваемость ХМЛ увеличивается. Медиана возраста у взрослых пациентов составляет 50 лет (от 18 до 82), пик заболеваемости приходится на возраст 50–59 лет [Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., 2020]. По данным европейских авторов средний возраст на момент постановки диагноза составляет 57-60 лет [Höglund M, Sandin F, 2015; Rohrbacher M, Hasford J., 2019]. Однако ХМЛ встречается во всех возрастных группах, включая детей. Пациенты старше 70 лет составляют более 20%, а дети и подростки – менее 5% [Hochhaus A, Baccarani M, 2020]. Доля молодых пациентов в возрасте до 40 лет составляет около 33% [Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., 2020]. У мужчин ХМЛ диагностируется несколько чаще, чем у женщин: соотношение женщин и мужчин составляет 1,2:1,7 соответственно [Höglund M, Sandin F, 2015; Rohrbacher M, Hasford J., 2019]. Но в целом первичная заболеваемость ХМЛ с течением времени остается стабильной.

Региональные флуктуации первичной заболеваемости хорошо иллюстрируются показателями по отдельным странам. Так, в Швеции по данным национального регистра, охватывающего более 95% больных ХМЛ, число случаев ежегодной заболеваемости составляет 0,9 на 100000 населения [Höglund M, Sandin F, 2013]. По данным популяционного исследования в 6 регионах Российской Федерации нормированная на стандартную популяцию ВОЗ заболеваемость составляет 0,7 на 100000 взрослого населения [Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., 2020]. Показатель заболеваемости ХМЛ в Литве составляет 1,03-1,51 случая на 100000 населения [Beinortas T, Tavorienė I, 2016], в Великобритании – 0,76 случаев на 100000 населения, в Финляндии – 1,96 случаев на 100000 человек [Hoffmann V, Lindoerfer D, 2015; Lin Q, Mao L, 2020]. Также высокая заболеваемость ХМЛ наблюдаются в США, где ежегодный кумулятивный показатель неизменно составляет 1,7–1,8 на 100000 населения [Chen Y, Wang H, 2-13; Siegel RL, Miller KD, 2023; Shah NP, Bhatia R, 2024]. Было высказано предположение, что заболеваемость ХМЛ в некоторых азиатских странах ниже [Kim DW, Banavali SD, 2010], хотя реальной статистики, основанной на точных современных методах диагностики, по странам Азии нет. Интересно, что странами с самой высокой заболеваемостью и смертностью от ХМЛ являются в основном прибрежные или островные страны, такие как Эфиопия, Бруней, Гондурас, Сейшельские острова, Дания и Коста-Рика [Lin Q, Mao L, 2020]. Причины этого явления требуют дальнейшего изучения.

Распространенность ХМЛ, представленная общим числом зарегистрированных случаев заболевания в текущем периоде – как ранее установленных, так и впервые выявленных, достоверно не известна. Аналогично данным по первичной заболеваемости, показатели зарегистрированной распространенности ХМЛ имеют определенные различия. По некоторым оценкам, общая заболеваемость ХМЛ составляет 10-12 случаев на 100000 населения, при этом наблюдается постоянный рост распространенности в связи с резким улучшением выживаемости пациентов из-за широкого применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) [Höglund M, Sandin F, 2015]. В связи с этим распространенность ХМЛ, по некоторым оценкам, может достичь пика в 2050-х годах [Lin Q, Mao L, 2020]. Предполагается, что дорогостоящее лечение ИТК в сочетании с растущей распространенностью ХМЛ в дальнейшем приведет к высокому глобальному бремени проблемы ХМЛ. В связи с этим сопоставимые эпидемиологические статистические данные, такие как стандартизированные по возрасту показатели (ASR), являются важными показателями для оценки социально-медицинской нагрузки ХМЛ. Проведение исследований в этой области позволит выявить потенциальные закономерности, которые могут определять политику здравоохранения и распределение ресурсов [Lin Q, Mao L, 2020].

Несмотря на то, что среди причин различия распространенности ХМЛ в различных регионах мира не исключается наличие реальной вариабельности между различными географическими районами и/или этническими подгруппами [Rohrbacher M, Hasford J., 2009; Höglund M, Sandin F, 2015], считается, что различия также могут быть обусловлены методологическими проблемами и тем, что в повседневной клинической практике некоторые направления ведения больных ХМЛ не соответствуют современным рекомендациям. Отдельные исследования показывают расхождение результатов лечения ХМЛ в разных странах из-за различий в доступности инновационных методов терапии ХМЛ [Beinortas

T, Tavorienė I, 2016]. Проблемными областями являются неосведомленность о новых методах молекулярного мониторинга и о новых поколениях ингибиторов тирозинкиназ, неоптимальные сроки принятия решений о лечении, несвоевременный мониторинг, необоснованное изменение протоколов терапии и др.

Инструментами углубления эпидемиологических данных о ХМЛ и важным источником информации о результатах лечения, выживаемости и распространенности заболевания являются национальные и региональные популяционные регистры – при условии точности диагностики и полного охвата диагностическими и мониторинговыми исследованиями целевой группы населения, незаменимыми. Таким образом, необходимость исследования региональных эпидемиологических особенностей, социально-экономических факторов заболеваемости и условий оказания медицинской помощи не вызывает сомнения.

ХМЛ является клональным миелопролиферативным заболеванием, развивающимся в результате злокачественной трансформации ранних гемопоэтических предшественников [Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., 2017].

В ряде случаев ХМЛ может характеризоваться бессимптомным течением. Начальный период болезни, протекающий без клинических проявлений, у большинства пациентов может длиться в течение ряда лет. При обследовании для определения диагноза признаки заболевания могут быть представлены только изменениями показателей общего анализа крови, самые частые из которых – лейкоцитоз, миелоцитарный сдвиг, базофильно-эозинофильная ассоциация. Только у 46% больных во время первичной диагностики ХМЛ обнаруживается спленомегалия. При этом у 31% пациентов нижний полюс селезенки выступает из-под края реберной дуги на расстояние от 1 до 10 см и лишь в 15% случаев отмечается значительная спленомегалия (>10 см из-под реберной дуги) [Лазарева О.В., Туркина А.Г., 2016].

По мере экспансии лейкозного клона, нарастания гепато- и спленомегалии, угнетения нормального кроветворения появляется неспецифическая клиническая симптоматика, которая может включать: синдром опухолевой интоксикации (слабость, снижение аппетита, потеря массы тела, потливость, субфебрильная температура); синдром опухолевой пролиферации (боль и чувство тяжести в левом боку при спленомегалии); анемический синдром (общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия); тромботические осложнения при гипертромбоцитозе и геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией [Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., 2017].

В клиническом течении ХМЛ выделяют три фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую фазу (ХФ), фазу акселерации (ФА) и фазу бластной трансформации или бластный криз (БК). Заболевание может быть впервые выявлено на любом этапе своего течения. ХФ является начальной при ХМЛ и диагностируется у большинства (около 94%) впервые выявленных больных. ФА и БК – поздние фазы заболевания. ФА развивается при прогрессировании ХМЛ и выявляется у 3-5% первичных больных. БК является наиболее агрессивной стадией течения ХМЛ. Дебют болезни с БК служит неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается у 1-2% больных ХМЛ. Продолжительность жизни больных при БК ХМЛ составляет от 6 до 12 месяцев [Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., 2016].

ХФ устанавливают при отсутствии признаков ФА и БК, а именно: наличия 15-29% (при ФА) или более 30% (при БК) бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; суммы бластных клеток и промиелоцитов ≥30% (при этом бластных клеток <30%); количества базофилов в крови ≥20%; персистирующей тромбоцитопении с числом тромбоцитов $<100 \cdot 10^9$/л, не связанной с терапией; обнаружения дополнительных хромосомных аномалий (ДХА) в Ph-положительных клетках на фоне терапии, в том числе – трисомии хромосом 8 и 19, удвоения Ph-хромосомы, изохромосомы 17q, моносомии 7 иди делеции 7q, перестройки по хромосомным регионам 3q26.2 и 11q23, потери хромосомы Y; появления экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток [Зельцер А.Н., Бурнашева Е.В., 2016; Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., 2017; Hochhaus A, Baccarani M, 2020; Copland M.,2022]. При этом, согласно современным классификациям, гепато- и спленомегалия не считаются критериями поздних фаз [Baccarani M, Pileri S, 2012; Baccarani M, Deininger MW, 2013; Chronic Myeloid Leukemia. NCCN, 2017]. Фаза ХМЛ оценивается в дебюте заболевания, а также при прогрессировании и обязательно – при изменении терапии.

На основании прогностически значимых клинико-гематологических характеристик у пациентов с ХФ на момент диагностики заболевания и до начала терапии и оценивается группа риска ХМЛ. Совокупность критериев, характеризующих группы риска ХМЛ, рассчитываются по системам Sokal, EUTOS, Euro и ELTS [Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., 2017]. Группа риска по J.E. Sokal (низкий риск <0,8; промежуточный риск 0,8-1,2; высокий риск >1,2) прогнозирует вероятность общей выживаемости [Sokal JE, Cox EB, 1984]. Группа риска по системе EUTOS (низкий риск ≤87; высокий риск >87) прогнозирует вероятность достижения полного цитогенетического ответа к 18 месяцам терапии [Hasford J, Baccarani M, 2011; Marin D, Ibrahim AR, 2011]. Группа риска

по системе ELTS (низкий риск ≤1,5680; промежуточный риск >1,5680, но ≤2,2185; высокий риск >2,218) прогнозирует вероятность общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и вероятность достижения глубокого молекулярного ответа [Pfirrmann M, Baccarani M, 2016]. Клинико-гематологическими критериями, используемыми для расчета группы риска ХМЛ являются: возраст, годы (Sokal, ELTS), размер выступа селезенки из-под реберной дуги, см (Sokal, EUTOS, ELTS), количество тромбоцитов, $x10^9$/л (Sokal, ELTS), количество бластных клеток костного мозга, % (Sokal, ELTS), количество базофилов, % (EUTOS). Расчет индексов относительного риска может осуществляться автоматически, например на сайтах:

http://bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford и

http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html [Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., 2020].

Таким образом, успех лечения больных ХМЛ определяется постоянным и непрерывным воздействием ИТК на опухолевый клон, что обеспечивается регулярным контролем токсического воздействия препаратов на организм больного, уровня комплаентности пациентов, а также – результатов терапии с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов, своевременной оценкой ответа и, при необходимости, изменение терапии. Только при соблюдении международных клинических протоколов, направленных на обеспечение эффективного воздействия ИТК, происходят редукция опухолевого клона и восстановление нормального гемопоэза, снижается риск прогрессии заболевания, увеличивается выживаемость пациентов

ЛИТЕРАТУРА

1. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.

2. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 7):vii72–7. doi: 10.1093/annonc/mds228.

3. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. J Clin Oncol 2009 Dec 10; 27(35): 6041–51. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0779. Epub 2009 Nov 2. PMID: 19884523.

4. Baccarani M., Pileri S., Steegmann J.-L. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 (suppl 7):vii72 – vii77. DOI: 10.1093/annonc/mds228.

5. Bayrak AG, Daglar Aday A, Yavuz AS, et al. Overview of clinical and genetic features of CML patients with variant Philadelphia translocations involving chromosome 7: A case series. Leuk Res. 2021 Dec; 111:106725. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106725.

6. Beinortas T, Tavorienė I, Žvirblis T, et al. Chronic myeloid leukemia incidence, survival and accessibility of tyrosine kinase inhibitors: a report from population-based Lithuanian haematological disease registry 2000-2013. BMC Cancer. 2016 Mar 8;16:198. doi: 10.1186/s12885-016-2238-9. PMID: 26956037; PMCID: PMC4782571.

7. Bennour A, Bellâaj H, Ben Youssef Y, et al. Molecular cytogenetic characterization of Philadelphia-negative rearrangements in chronic myeloid leukemia patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2011 Sep; 137(9):1329-36. doi: 10.1007/s00432-011-1002-4.

8. Bhardwaj M, Mishra SK, Gupta A, et al. Three-way Philadelphia Translocation [t(46, XX, t(9;22;16) (q34;q11.2;q24)] in Chronic Myeloid Leukemia: A Report of Two Cases with Review of the Literature. J Cancer Res Ther. 2024 Apr 1;20(3):1066-1070. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_274_21.

9. Branford S, Dong D, Kim H, et al. Laying the foundation for genomical-ly-based risk assessment in chronic myeloid leukemia behalf of the International CML Foundation Genomics Alliance. Leukemia. 2019;33(8):1835–50. doi: 10.1038/s41375-019-0512-y

10. Branford S, Wang P, Yeung DT, et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk dis-ease. Blood. 2018;132(9):948–61. doi: 10.1182/blood-2018-02-832253.

11. Branford S. Chronic myeloid leukemia: molecular monitoring in clinical practice. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007:376–83.

12. Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies. Cancer Cell. 2020 Apr 13;37(4):530-542. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.006. PMID: 32289275; PMCID: PMC7722523.

13. Brummendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvillie L, Pavlov D, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. Br J Haematol. 2015;168(1):69–81.

14. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. Leuk

15. Ciftciler R, Saglam EA, Inanc A, et al. A unique case of complex variant translocation of t(6;9;22)(p22;q34;q11.2), der(19) in a newly diagnosed patient with chronic myeloid leukemia. Cancer Genet. 2019 Sep; 237:78-81. doi: 10.1016/j.cancergen.2019.06.008.

16. Copland M. Treatment of blast phase chronic myeloid leukaemia: A rare and challenging entity. Br J Haematol. 2022 Dec;199(5):665-678. doi: 10.1111/bjh.18370. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35866251; PMCID: PMC9796596.

17. Cortes J, Talpaz M, Bixby D, Deininger M, Shah N, Flinn IW, et al. A Phase 1 Trial of Oral Ponatinib (AP24534) In Patients with Refractory Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and Other Hematologic Malignancies: Emerging Safety and Clinical Response Findings. Blood. 2010; 116(21): 210.20304810

18. Cross NCP, Ernst T, Branford S, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2023 Nov;37(11):2150-2167. doi: 10.1038/s41375-023-02048-y.

19. Esan OA, Senft JR, Wenger SL. Patterns of BCR/ABL Gene Rearrangements in Chronic Myeloid Leukemia with Complex t(9;22) Using Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). J Assoc Genet Technol. 2012;38(1):5-7. PMID: 22421568.

20. Eskazan AE, Keskin D. Radotinib and its clinical potential in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients: an update. Ther Adv Hematol. 2017 Sep; 8(9):237-243. doi: 10.1177/2040620717719851.

21. Ganguly S, Sasi A, Pushpam D, Bakhshi S. Philadelphia Chromosome Positive and Philadelphia-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: Current Management, Controversies and Emerging Concepts. Indian J Pediatr. 2024 Jan;91(1):37-46. doi: 10.1007/s12098-023-04782-8.

22. Gong Z, Medeiros LJ, Cortes JE, et al. Cytogenetics-based risk prediction of blastic transformation of chronic myeloid leukemia in the era of TKI therapy. Blood Adv. 2017 Dec 8;1(26):2541-2552. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011858.

23. Hasanova A, Asadov C, Karimova N, et al. Spectrum of BCR-ABL mutations in Azerbaijanian imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. Pathol Oncol Res. 2023 Dec 22;29:1611518. doi: 10.3389/pore.2023.1611518.

24. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. Blood. 2011;118(3):686–92. doi: 10.1182/blood-2010-12-319038

25. Hoffmann VS, Hasford J, Deininger M, Cortes J, Baccarani M, Hehlmann R. Systematic review and meta-analysis of standard-dose imatinib vs. high-dose imatinib and second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. J Cancer Res Clin Oncol. 2017;143(7):1311–8.

26. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. Ann Hematol. 2015 Apr;94 Suppl 2:S241-7. doi: 10.1007/s00277-015-2314-2.

27. Hughes T, Deininger MW, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006; 108:28–37.

28. International statistical classification of diseases and related health problems (ICD-10). 10th revision. Volume 2. Instruction manual. Sixth Edition. 2019. – 275 p.

29. Işık S, Günden G, Üsküdar Teke H, et al. The Impact of Cytogenetic Aberrations in the Clonal Evolution of Chronic Myeloid Leukemia: A Single-Center Experience Among 450 Turkish Patients (Cohort Study). Turk J Haematol. 2022 Dec 1;39(4):237-244. doi: 10.4274/tjh.galenos.2022.2022.0045.

30. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2022 Sep;97(9):1236-1256. doi: 10.1002/ajh.26642. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35751859.

31. Jabbour E., Branford S., Saglio G. et al. Practical advice for determining the role of BCR-ABL mutations in guiding tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia. Cancer 2011 May 1;117(9):1800–11. DOI: 10.1002/cncr.25717.

32. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. Blood. 2009 Jun 18;113(25):6322-9. doi: 10.1182/blood-2008-11-186817.

33. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006;354(24):2542–51.

34. Kantarjian HM, Deininger MW, Abruzzese E, et al. Efficacy and Safety of Ponatinib (PON) in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Who Failed One or More Second-Generation (2G) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): Analyses Based on PACE and Optic. Blood. 2020;136(Supplement 1):43–4.

35. Kim S-H, Menon H, Jootar S, et al. Efficacy and safety of radotinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors. Haematologica 2014; 99: 1191–1196.

36. Kwak J-Y, Kim H, Kim JA, et al. Efficacy and safety of radotinib compared with imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients: 12 months result of phase 3 clinical trial. Blood 2015; 126: abstract 476.

37. Latifi Y, Moccetti F, Wu M, Xie A, Packwood W, Qi Y, et al. Thrombotic microangiopathy as a cause

of cardiovascular toxicity from the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor ponatinib. Blood. 2019; 133 (14): 1597–606.

38. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016. - 298 с

39. Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., Аль-Ради Л.С., и др. Клинические рекомендации «Хронический миелолейкоз». Разработчики: Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России", Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество". – 2020. – 87 с.

40. Зельцер А.Н., Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В. Молекулярно-генетическая характеристика хронического миелоидного лейкоза. Журнал фундаментальной медицины и биологии, 2016. (1), 4-14.

41. Лазарева О.В., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. и др. Клинико-гематологическая характеристика больных при диагностике хронического миелолейкоза: Анализ российских данных в рамках международного популяционного исследования (Population Based Study). Гематология и трансфузиология. 2016;61(1 Suppl 1):136–7.

42. Мисюрин А.В, Мисюрина Е.Н., Тихонова В.В., и др. (2016). Частота встречаемости мутаций киназного домена гена bcr-abl у больных хроническим миелолейкозом, резистентных к терапии иматинибом // Российский биотерапевтический журнал. 2016. -15 (4). -С.102-109.

43. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., и др. Управление лечением на основе приверженности // Consilium Medicum. – 2020. 22 (5), 9-18.

44. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика, 2017. 10 (3), 294-316.