

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

Марченко Я.М.¹, Нередько Ю.С.², Мурзабекова М.А.², Лесечко И.В.², Оганисян Е.Ю.²

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, e-mail: yandex2005@mail.ru;

²ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, e-mail: dr_neredko@mail.ru

Хронический миелолейкоз отличается наличием специфической хромосомной аномалии опухолевых клеток с образованием химерного гена BCR-ABL, кодирующего белок p210 с высокой тирозинкиназной активностью. При хроническом миелолейкозе разработан специфический таргетный подход к лечению с использованием препаратов, ингибирующих активность тирозинкиназ. Проанализированы результаты лечения 123 больных хроническим миелолейкозом в Ставропольском крае в период с 2014 по 2016 год. Препаратом первой линии был иматиниб, препаратами второй линии – nilотиниб или дазатиниб. Оценивались эффективность терапии по частоте гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических ответов, показатели выживаемости, безопасность и переносимость препаратов. Из 74 пациентов, получавших иматиниб более 12 месяцев, полный цитогенетический ответ достигнут у 35 пациентов, у 30 – полный молекулярный ответ. 8 пациентов принимали ингибиторы тирозинкиназ второго поколения. При терапии nilотинибом полный цитогенетический ответ достигнут у 2 пациентов, частичный цитогенетический ответ у 2 пациентов. Трое пациентов в настоящее время продолжают терапию nilотинибом. Из 4 пациентов, получавших дазатиниб, полный цитогенетический ответ достигнут у 1 пациента, частичный цитогенетический ответ у 2 пациентов. Двое пациентов в настоящее время продолжают терапию дазатинибом. Общая выживаемость составила 97,5%. Все умершие больные погибли в фазу бластного криза, из них у одного из пациентов имелась мутация гена BCR-ABL T315I. Выживаемость без прогрессии зарегистрирована у 65% больных. Бессобытийная выживаемость составила 40%. Из нежелательных явлений на терапии иматинибом встречались периферические отеки, тошнота, диарея, тромбоцитопения; nilотинибом – нейтропения, гипергликемия; дазатинибом – нейтропения, плевральный выпот. Степень токсичности препаратов не превышала второй и не требовала отмены или снижения их дозировки.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, nilотиниб, дазатиниб.

EXPERIENCE IN THE USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN THE STAVROPOL REGION

Marchenko Y.M.¹, Neredko Y.S.², Murzabekova A.M.², Lesechko I.V.², Oganisyan E.Y.²

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: yandex2005@mail.ru;

²Stavropol Regional Clinical Oncology Center, Stavropol, e-mail: dr_neredko@mail.ru

Chronic myelogenous leukemia is characterized by the presence of specific chromosomal abnormalities of tumor cells with the formation of the chimeric gene BCR-ABL, encoding a protein with high p210 tyrosine kinase activity. In chronic myeloid leukemia target treatment with the use of the drugs that inhibit the activity of tyrosine kinases is applied. Results of treatment of 123 patients with chronic myeloid leukemia in the Stavropol region in the period from 2014 to 2016 were analyzed. The first-line drug was imatinib, second-line drugs – nilotinib or dasatinib. We evaluated the affectivity of the treatment, the frequency of hematologic, cytogenetic and molecular responses, survival rates, safety and tolerability. Of the 74 patients treated with imatinib for more than 12 months, a complete cytogenetic response was achieved in 35 patients, in 30 – complete molecular response. 8 patients were treated with tyrosine kinase inhibitors of second generation. During therapy with nilotinib complete cytogenetic response was achieved in 2 patients, partial cytogenetic response in 2 patients. Three patients are currently continuing therapy with nilotinib. Among the 4 patients treated with dasatinib, a complete cytogenetic response was achieved in 1 patient, partial cytogenetic response in 2 patients. Two patients are currently continuing therapy with dasatinib. Overall survival was 97.5%. All deceased patients died in the phase of blast crisis, one of them had a mutation in the gene BCR-ABL T315I. Survival without progression was in 65%. Event-free survival rate was 40%. The most frequent adverse events on therapy with imatinib were peripheral edema, nausea, diarrhea, thrombocytopenia; with nilotinib – neutropenia, hyperglycemia; with dasatinib – neutropenia, pleural effusion. The degree of toxicity of drugs did not exceed the second and did not require discontinuation or dose reduction of the drug.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib, dasatinib.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся реципрокной хромосомной транслокацией t(9;22) (q34;q11.2), в результате которой образуется филадельфийская хромосома (Ph) и химерный ген BCR-ABL, кодирующий белок p210^{BCR-ABL} с высокой тирозинкиназной активностью [1]. Белок p210^{BCR-ABL} отличается способностью к аутофосфорилированию, что приводит к полной автономности клетки и ее независимости от внешних механизмов регуляции [2]. По мере прогрессирования болезни в процесс вовлекаются и другие хромосомные абберации и мутации генов. Снижение чувствительности к апоптозу приводит к усиленной пролиферации и быстрому накоплению лейкемических клеток, повышенной миграции из костного мозга в периферическую кровь, а прогрессирующая геномная нестабильность многократно усиливает их онкогенный потенциал и является фактором прогрессии ХМЛ [3].

В своем развитии ХМЛ имеет 3 фазы: хроническую, фазу акселерации и бластного криза. В хронической фазе медиана выживаемости больных в среднем составляет 35-65 месяцев, в фазе акселерации - 12-24, а в фазе бластного криза – всего несколько месяцев [4]. Клиническая картина болезни от малосимптомной в хронической фазе резко ухудшается по мере прогрессии ХМЛ и в фазе акселерации и бластного криза характеризуется глубокой тромбоцитопенией с геморрагическими осложнениями, опухолевой интоксикацией. Основными причинами гибели пациентов в фазе бластного криза ХМЛ являются инфекционные, геморрагические осложнения, а также полиорганная недостаточность вследствие появления экстрамедуллярных очагов гемопоэза или прогрессирующей опухолевой интоксикации [5].

Хронический миелолейкоз – идеальная модель для изучения эффективности патогенетически направленной терапии. Именно при ХМЛ разработан специфический таргетный подход к лечению – воздействие на функционирование белка-тирозинкиназы p210^{BCR-ABL} препаратом ингибитором тирозинкиназы (ИТК) - иматиниб-мезилат [1]. В основе его действия лежит блокирование участков тирозинкиназы, ответственных за связывание с АТФ, что приводит к нарушению передачи сигнала и остановке пролиферации или индукции апоптоза в клетках, экспрессирующих тирозинкиназу BCR-ABL. Применяемые ранее терапевтические средства (интерферон-α, гидроксимочевина, миелосан) значительно уступают эффективности иматиниба. Терапия иматинибом обеспечивает высокую общую пятилетнюю выживаемость больных в поздней хронической фазе (90,6%), при этом долгосрочная выживаемость объясняется высоким процентом достижения цитогенетического ответа (большого, малого, минимального в 93,7%). У пациентов, переживших 5-летний период, в 93% случаев не было зафиксировано прогрессирования в фазу акселерации или бластного криза [6]. В настоящее время во всем мире для

подавляющего большинства больных ХМЛ иматиниб является препаратом 1-й линии терапии [1].

С появлением иматиниба появилась надежда полного излечения всех пациентов с ХМЛ. Однако долгосрочное исследование IRIS показало, что среди пациентов в хронической фазе ХМЛ, получивших лечение иматинибом без предшествующей терапии, у 4% после 3 месяцев лечения полная гематологическая ремиссия достигнута не была, а у 23% не удалось получить большой цитогенетический ответ, т.е. обнаружение не более 35% Ph-позитивных клеток, даже после 18 месяцев непрерывного приема иматиниба [6; 7]. Эти показатели расцениваются как признаки резистентности к препарату. Попытки восстановить химиочувствительность посредством увеличения дозы не всегда дают результат, а, напротив, нередко приводят к появлению признаков токсичности. В результате поисков путей преодоления резистентности к терапии иматинибом были созданы два препарата, ИТК второго поколения – нилотиниб и дазатиниб. ИТК второй линии подавляют активность клеток – носительниц мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы. При развитии резистентности к иматинибу применение ИТК второго поколения – нилотиниба и дазатиниба – позволяет снова получить полные гематологические ремиссии у 77-91% больных, а полные цитогенетические – у 41-53% больных [5; 8].

Целью настоящей работы явился анализ результатов терапии больных ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ первой и второй линии в Ставропольском крае для дальнейшей оптимизации лечения данных пациентов.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2016 г. изучены результаты обследования и лечения 123 пациентов с ХМЛ в возрасте от 21 до 84 лет (медиана 53 лет) в разных фазах заболевания, состоящих на учете в ГБУЗ СК «СККОД». Анализ результатов выполнен по текущим данным на август 2016 года. Диагноз и фаза ХМЛ устанавливались в соответствии с критериями ELN-2010 (European Leukemia Net) [4]. Пациентам после постановки диагноза ХМЛ назначался иматиниб в дозе 400 мг. При неудаче в лечении доза иматиниба повышалась до 600–800 мг в сутки. Динамику ответа на терапию определяли на основании клинических данных, показателей общего и биохимического анализов крови (1 раз в неделю в течение первого месяца, далее ежемесячно), цитогенетического исследования костного мозга (через первые 3 месяца, далее каждые 6 месяцев) и уровня экспрессии гена BCR-ABL по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) через первые 3 месяца после констатации полного цитогенетического ответа (ПЦО) и далее каждые 6 месяцев [9]. Эффективность терапии оценивали по частоте гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических ответов, их стабильности и показателям выживаемости. Полный гематологический ответ (ГО) определяли по следующим критериям: отсутствие клинических

симптомов заболевания, стабилизации показателей периферической крови (лейкоциты $<9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$), нормализации размеров селезенки [3]. Цитогенетический ответ (ЦО) устанавливали по числу Ph-положительных клеток костного мозга: полный – 0%, частичный – 1–34%, малый – 36–65%, минимальный – 66–95%. Полный молекулярно-генетический ответ (МО) достигался в отсутствие транскрипта BCR-ABL, большой – при снижении уровня в 1000 раз по сравнению с уровнем экспрессии BCR-ABL до начала терапии. Безопасность и переносимость препаратов оценивались согласно шкале токсичности Common Toxicity Criteria NCIC. В случаях недостижения полного гематологического ответа, при потере полного цитогенетического ответа, при непереносимости иматиниба или при трансформации болезни в фазу акселерации больные по возможности переводились на ИТК 2-го поколения: нилотиниб 600/800 мг в сутки или дазатиниб 100/140 мг в сутки. Перед назначением ИТК 2-го поколения исследовались мутации гена BCR-ABL, при выявлении которых отдавалось предпочтение в назначении препарата.

Результаты. На август 2016 г. в Ставропольском крае зарегистрировано 123 пациента с ХМЛ, из них мужчин – 69, женщин – 54 человека. В Ставрополе проживает 40 пациентов с ХМЛ (32,5%), в городах и селах края 83 пациента (67,5%). У мужчин средний возраст составил $51,5 \pm 2,3$ года, женщин – $53,7 \pm 2,7$ года. Хроническую фазу заболевания на момент постановки диагноза имели 85 пациентов (69%), фазу акселерации – 38 больных ХМЛ (39%). Продолжительность заболевания от начала таргетной терапии до момента наблюдения была от 6 до 120 месяцев (медиана 62 месяцев).

ИТК 1-го поколения – иматиниб - назначался в дозе 400 мг при хронической фазе заболевания, в дозе 600 мг – в фазе акселерации. Гематологический ответ на терапию развивался в среднем через 1 месяц. После достижения гематологического ответа у 25 пациентов доза иматиниба была снижена до средней терапевтической (400 мг). Медиана достижения цитогенетического ответа на ИТК-1 составила 20 месяцев, молекулярного ответа – 30 месяцев. Мы проанализировали эффективность терапии у 74 пациентов, получавших иматиниб более 12 месяцев. Среди них полный цитогенетический ответ имелся у 35 пациентов (47,3%), а у 30 (40,5%) – полный молекулярный ответ. Доза иматиниба была эскалирована до 800 мг 20 больным, при этом у 6 (30%) пациентов имеется большой цитогенетический эффект, и только у 3 (15%) пациентов получен большой молекулярный ответ.

Иматиниб хорошо переносился пациентами. Из нежелательных явлений встречались периферические отеки (26%), тошнота (23%), диарея (12%), тромбоцитопения (1,6%). Побочные реакции наблюдались в первые 1,5 года терапии, степень токсичности не превышала II и не требовала отмены или снижения дозировки препарата.

К моменту исследования 8 пациентов принимали ИТК 2-го поколения. Основными причинами для перевода на ИТК 2-го поколения стали: отсутствие гематологического ответа (25%), потеря цитогенетического ответа (75%), бластный криз (25%), мутации в гене BCR-ABL (50%). Ниже представлены данные пациентов, находившихся на терапии ИТК 2-го поколения (таблица).

Терапия ингибиторами тирозинкиназ второго поколения у пациентов с хроническим миелолейкозом в Ставропольском крае

№	1	2	3	4	5	6	7	8
Пол	ж	м	ж	м	м	м	м	ж
возраст	56	68	38	50	55	51	58	36
начало ХМЛ	2013	2011	2011	2005	2008	2009	2014	2014
ИТК-1, мес.	6	43	36	60	78	64	14	6
причина перехода на ИТК-2	отсутствие ЦО	потеря ГО, мутация F317L	потеря ГО мутация V299L	потеря ГО	потеря ГО, БК	потеря ГО, БК	потеря ЦО, мутация Y253H	потеря ГО, мутация Y253H
ИТК-2, мес.	нилотиниб, 30	нилотиниб, 24	нилотиниб, 20	нилотиниб, 36	дазатиниб, 12	дазатиниб, 8	дазатиниб, 15	дазатиниб, 12
ответ на терапию, мес.	ГО, 1 ПЦО, 13 БМО, 15	ГО, 1 ЧЦО, 16	ГО, 1 ПЦО, 13 БМО, 19	ГО, 1 ЧЦО, 15	ГО, 2 ПЦО, 6 БМО, 8	ГО, 2 БК, 6	ГО, 1 ЧЦО, 14	ГО, 1 ЧЦО, 11
причина перехода на ИТК-2				потеря ЦО	потеря ЦО, мутация F317L			
ИТК-2, мес.				дазатиниб, 30	нилотиниб, 2			
ответ на терапию, мес.				БК, мутация T315I	ГО, 1 БК, 3			

Примечание: ИТК-1 – ингибиторы тирозинкиназ 1-го поколения, ИТК-2 – ингибиторы тирозинкиназ 2-го поколения, БК – бластный криз, ГО – гематологический ответ, ЦО – цитогенетический ответ, ПЦО – полный цитогенетический ответ, ЧЦО – частичный цитогенетический ответ, БМО – большой молекулярный ответ.

Средний возраст пациентов составил 52,8 года. Длительность заболевания ХМЛ колебалась от 1,5 до 12 лет. Пациенты находились на лечении иматинибом от 6 до 78 месяцев. Суточная дозировка препаратов варьировала от 400 до 800 мг. Всем пациентам ИТК-2 поколения были назначены в фазу акселерации или бластного криза. По возможности при переходе или смене ИТК 2-го поколения оценивался мутационный статус.

Через 1-2 месяца от начала лечения ИТК 2-го поколения у всех больных ХМЛ

зарегистрирован гематологический ответ.

При назначении нилотиниба полный цитогенетический ответ достигнут через 13 месяцев у 2 пациентов, частичный цитогенетический ответ через 16 месяцев 2 пациентов. Трое пациентов в настоящее время продолжают терапию нилотинибом. У одного пациента с длительной предлеченностью (более 8 лет) на фоне терапии нилотинибом цитогенетический ответ был утерян. Пациент переведен на терапию дазатинибом, был получен гематологический ответ. Однако через 2,5 года терапии у больного развился бластный криз. При оценке мутационного статуса выявлена мутация T315I, свидетельствующая о резистентности к ИТК 2-го поколения.

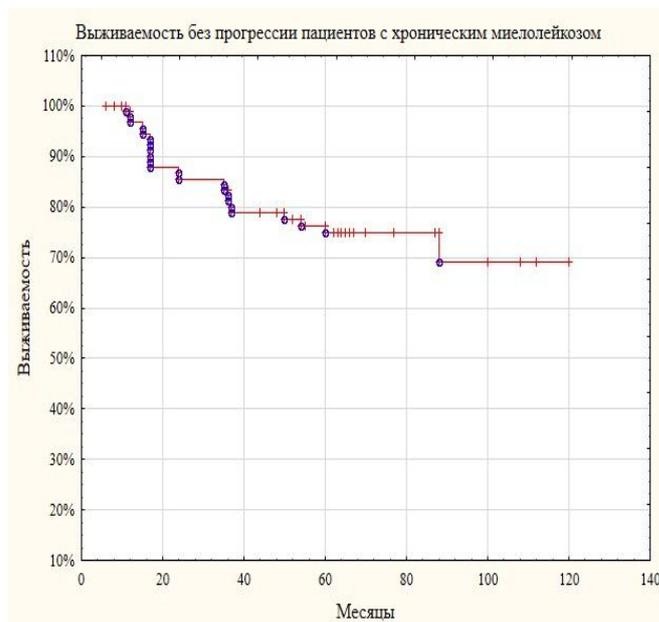
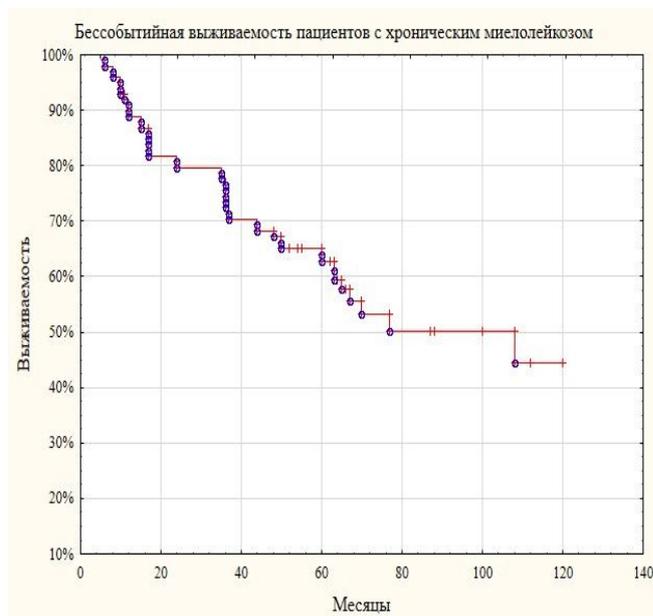
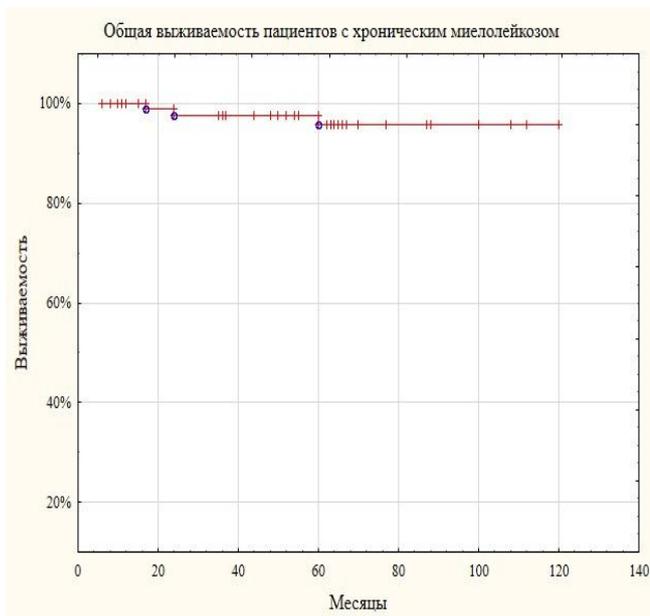
Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Из побочных явлений отмечались нейтропения I степени у одной пациентки, транзиторное повышение уровня глюкозы у 2 пациентов, не потребовавшее медикаментозной коррекции.

Из 4 пациентов, получавших дазатиниб, полный цитогенетический ответ достигнут через 6 месяцев у 1 пациента, частичный цитогенетический ответ у 2 пациентов через 14 и 11 месяцев соответственно. Двое пациентов в настоящее время продолжают терапию дазатинибом. Двое пациентов были переведены на дазатиниб в фазе бластного криза на фоне лечения ИТК 1-го поколения. Из них у одного пациента гематологический ответ был достигнут через 2 месяца, однако через 6 месяцев от начала терапии зарегистрирован повторный бластный криз. У второго пациента на фоне терапии дазатинибом достигнут полный цитогенетический ответ через 6 месяцев от начала терапии, большой молекулярный ответ через 8 месяцев. Однако через год от начала лечения цитогенетический ответ был утерян, выявлена мутация F317L, пациент переведен на нилотиниб. Несмотря на смену терапии через 3 месяца развился бластный криз.

При лечении нилотинибом у 2 пациентов развилась нейтропения II степени. Учитывая длительный период предлеченности этих пациентов, нельзя исключить, что цитопения была обусловлена прогрессированием заболевания. У одного пациента через год от начала лечения дазатинибом в дозе 140 мг развился плевральный выпот, потребовавший проведения пункции плевральной полости и медикаментозной коррекции (мочегонные препараты, глюкокортикоиды). Возникновение плеврального выпота было, скорее всего, связано с высокой дозой препарата [1].

На момент исследования выживаемость у больных с ХМЛ, принимающих ингибиторы тирозинкиназ, составила 96% (рисунок). Все умершие больные погибли в фазу бластного криза, из них у одного пациентов имелась мутация гена BCR-ABL T315I. Выживаемость без прогрессии зарегистрирована у 68% больных с ХМЛ. Чаше трансформация в фазу акселерации и бластного криза происходила в первые три года, а у

двух пациентов – на шестом году заболевания. Бессобытийная выживаемость (потеря полного гематологического, полного цитогенетического, полного и большого молекулярного ответов, смерть) составила 45%.



Показатели выживаемости пациентов с хроническим миелолейкозом

Обсуждение. Заболеваемость ХМЛ в Ставропольском крае составляет 0,9-1,1 случая на 100 000 населения, с небольшим преобладанием мужчин 1,3:1, более половины пациентов заболевают в возрасте 45-55 лет. Эпидемиологические данные совпадают с данными по России и несколько меньше по сравнению с мировой статистикой [3; 9]. Большинству пациентов диагноз устанавливался в хроническую фазу. При лечении иматинибом полные

клинико-гематологические ремиссии в ранние сроки (1 месяц) наблюдались у всех ранее не леченых пациентов, что подтверждается литературными данными [10] и свидетельствует о высокой эффективности ИТК 1 поколения в хронической фазе заболевания.

При оценке сроков и частоты достижения цитогенетического и молекулярного ответов выяснилось, что полученные нами данные значительно уступают результатам мировых исследований. Так, согласно исследованиям IRIS частота молекулярных ремиссий в течение первого года лечения иматинибом составляла 40%, а после 54 месяцев наблюдения у 93% больных не было признаков цитогенетического рецидива [6]. Нами было установлено, что молекулярно-генетическое исследование в первый год лечения ИТК проводилось в среднем 2 раза, во второй и последующие годы – в среднем 1 раз в год, причем в структуре пациентов преобладали жители края. Оценивая комплаентность пациентов, т.е. неукоснительное соблюдение режима лечения, мы выяснили, что после достижения гематологического ответа 93% пациентов продолжали принимать иматиниб в рекомендуемых дозировках, а через 1 год от начала терапии – 84%. Несоблюдение рекомендуемых сроков регулярного мониторинга, а также приверженности пациентов к лечению, возможно, повлияли на более поздние сроки наступления и снижение частоты достижения ответов у пациентов с ХМЛ.

Увеличение дозы препарата, как и ожидалось [10; 11], не привело к значимому увеличению цитогенетического и молекулярного ответа. Эскалацию дозы ИТК 1-го поколения следует считать фактором риска прогрессирования процесса, поэтому пациенты, принимающие иматиниб 600–800 мг в сутки, могут рассматриваться как кандидаты перевода на ИТК 2-го поколения [9].

Согласно рекомендациям ELN-2010 по лечению ХМЛ 35% больным показано назначение препаратов 2-й линии. К моменту исследования лишь 8 пациентов принимали ИТК 2-го поколения. Как правило, назначение препаратов было обусловлено либо неудачей длительного лечения высокими дозами иматиниба, либо трансформацией заболевания в фазу бластного криза. У 5 из 8 пациентов были достигнуты цитогенетические ремиссии (62,5%). Трое пациентов погибло, причем у 2 пациентов переключение на ИТК 2-й линии произошло в фазу бластного криза, а у одного пациента выявлена мутация T315I, определяющая резистентность к любым ингибиторам тирозинкиназ. Результаты лечения наших пациентов ИТК 2-го поколения по частоте достижения полного гематологического ответа и двухлетней выживаемости пациентов сопоставимы с данными международных рандомизированных исследований [7; 10]. Достижение полного цитогенетического и полного молекулярного ответов гораздо ниже, и мы расцениваем это как результат позднего назначения ИТК 2-го поколения.

Ингибиторы тирозинкиназ хорошо переносятся пациентами. Все зарегистрированные нами случаи нежелательных явлений не превышали II степени и не требовали отмены препаратов.

Согласно литературным данным, семилетняя выживаемость пациентов, находящихся на таргетной терапии, превышает 90%, при этом у 93% больных, переживших 7-летний рубеж, не наблюдается прогрессирования в фазу акселерации или бластный криз [6]. Бессобытийная выживаемость составляет 75% [12]. В нашем исследовании общая двухлетняя выживаемость оказалась сопоставимой, однако выживаемость без прогрессии оказалась ниже, что, вероятно, связано с недостаточным мониторингом пациентов с ХМЛ, и как следствие, несвоевременным назначением ИТК 2-го поколения.

Заключение. Современная терапия ингибиторами тирозинкиназ первой и второй линии дает возможность подавляющему числу больных ХМЛ прожить не менее чем 7-летний период, сохраняя высокое качество жизни. С целью оптимизации результатов лечения необходим четкий цитогенетический и молекулярный мониторинг пациентов в установленные сроки, своевременное переключение больных на ИТК 2-го поколения, а также повышение комплаентности пациентов к длительному лечению путем актуализации школ для пациентов с ХМЛ.

Список литературы

1. Ломаиа Е.Г. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба / Е.Г. Ломаиа, Д.В. Моторин, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий // Онкогематология. - 2009. - № 2. – С. 4-16.
2. Lugo T.G. Tyrosin kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products / T.G. Lugo, A.M. Pendergast, A.J. Muller, O.N. Witte // Science. – 1990. – V. 247. - P. 1079–1082.
3. Рукавицын О.А. Гематология. Национальные рекомендации / под ред. проф. О.А. Рукавицына. - М: GEOTAR-Медиа, 2015. – 776 с.
4. Cortes J.E. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era / J.E. Cortes, M. Talpaz, S. O'Brien et al. // Cancer. – 2006. – V. 106 (6). – P. 1306–1315.
5. Stone R.M. Efficacy of dasatinib in patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia with resistance or intolerance to imatinib / R.M. Stone, H.M. Kantarjian, M. Baccarani et al. // Blood 2007. – V. 110. – Abstr. 734.
6. Hochhaus A. IRIS 6-year follow-up: sustained survival and decline annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-

CP) treated with Imatinib / A. Hochhaus, B. Druker, R. Larson et al. // Blood. – 2007. – V. 110. – Abstract N 25.

7. Hochhaus A. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance / A. Hochhaus, P. La Rosee // Leukemia. – 2004. – V. 18. – P. 1321-1331.

8. Kantarjian H.M. Nilotinib is highly active and save in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients with imatinib-resistance or intolerance / H.M. Kantarjian, A. Hochhaus, J. Cortes et al. // Blood. – 2007. – V. 110. – Abstr 735.

9. Давыдкин И.Л. Опыт применения ингибиторов тирозинкиназы у больных хроническим миелолейкозом в Самарской области / И.Л. Давыдкин, И.И. Сиротко, Г.А. Егорова и др. // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. - 2013. - № 4. 46 – С. 14-19.

10. Волкова М.А. Терапия хронических лейкозов в XXI веке // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. - 2009. - № 2. – С. 2-7.

11. Rudoltz M. Evaluation of imatinib dose escalation in study STI571 0106 / M. Rudoltz, N. Kranhnke, M. Mone // Novartis Pharmaceuticals, Internal Report. – 2007.

12. Кузнецова Е.Ю. Опыт применения ингибитора тирозинкиназы первого поколения (гливек) у больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе заболевания по данным городского гематологического отделения Красноярска / Е.Ю. Кузнецова, Т.И. Ольховик, А.В. Шульмин и др. // Медицинские науки. - 2011. – № 10. - С. 95–98.