

ОБЗОРЫ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-10-20>

Роль соматических мутаций в различных генах и проблема резистентности к ингибиторам тирозинкиназ у пациентов с хроническим миелолейкозом (обзор литературы)

Е.А. Кузьмина^{ORCID}, Е.Ю. Челышева^{ORCID},
Б.В. Бидерман^{ORCID}, А.Г. Туркина^{ORCID}

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) значительно улучшило прогноз у большинства пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Однако проблема резистентности к терапии ИТК по-прежнему остается чрезвычайно актуальной. В настоящее время активно изучается молекулярно-генетический профиль опухолевых клеток у больных ХМЛ и роль соматических мутаций в различных генах помимо *BCR::ABL1* в развитии резистентности к терапии ИТК. Появляются новые данные о частоте соматических мутаций в различных генах ко времени первичной диагностики ХМЛ, обычно в хронической фазе, о клональных изменениях во время лечения, в т. ч. при прогрессировании заболевания. Особый интерес представляет изучение роли соматических мутаций в генах при трансформации ХМЛ в фазу акселерации и бластного криза. Важное значение имеет срок между обнаружением соматических мутаций и временем регистрации прогрессирования заболевания. Цель настоящего обзора заключается в представлении результатов последних наиболее актуальных исследований молекулярно-генетического профиля пациентов с ХМЛ на разных этапах течения болезни. В своих исследованиях авторы стремятся выявить связь между наличием соматических мутаций в генах и ответом на терапию ИТК, оценить прогностическое значение мутаций, обнаруженных на этапе первичной диагностики и на фоне терапии ХМЛ. В перспективе полученные знания можно было бы использовать в клинике для оптимизации лечения с точки зрения выбора наиболее эффективного ИТК и назначения таргетных препара-

REVIEWS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-10-20>

The Role of Somatic Mutations in Various Genes and the Issue of Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Literature Review

E.A. Kuzmina^{ORCID}, E.Yu. Chelysheva^{ORCID},
B.V. Biderman^{ORCID}, A.G. Turkina^{ORCID}

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

The use of tyrosine kinase inhibitors (TKI) considerably improved the prognosis for most patients with chronic myeloid leukemia (CML). However, the issue of resistance to TKI therapy remains a challenge. At present, much attention is paid to the study of molecular genetic profile of tumor cells in CML patients and the role of somatic mutations in various genes, beyond *BCR::ABL1*, in the development of resistance to TKI therapy. New data emerge on the frequency of somatic mutations in various genes by the time of primary diagnosis of CML, commonly in the chronic phase, and on clonal changes during treatment, also when the disease progresses. Of particular interest is the role of somatic gene mutations in the transformation of CML into accelerated phase and blast crisis. Special importance is attributed to the time between the detection of somatic mutations and the registration of disease progression. This review focuses on the results of recent and most relevant studies of molecular genetic profile of CML patients at various disease stages. These studies aim to reveal the associations between somatic mutations in genes and a response to TKI therapy, as well as to assess the prognostic value of the mutations detected upon primary diagnosis and CML therapy. In future, this knowledge could be used in the clinic to optimize the therapy by decision making on the most effective TKIs and administering the targeted drugs aimed at alternative genetic abnormalities, as well as early allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The role of the most common somatic mutations in various genes, beyond *BCR::ABL1*, and the issues of disease resistance attract the attention

тов, направленных на альтернативные генетические мишени, а также раннего выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Изучение роли наиболее часто встречающихся соматических мутаций в различных генах помимо *BCR::ABL1*, а также проблем, связанных с резистентным течением болезни, привлекает внимание гематологов и представителей фундаментальной науки как актуальное и клинически востребованное направление исследований при ХМЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический миелолейкоз, соматические мутации в генах, неудача терапии, резистентность.

Получено: 21 августа 2024 г.

Принято в печать: 30 ноября 2024 г.

Для переписки: Елена Андреевна Кузьмина, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(918)167-35-69; e-mail: 1110ekuzmina@gmail.com

Для цитирования: Кузьмина Е.А., Челышева Е.Ю., Бидерман Б.В., Туркина А.Г. Роль соматических мутаций в различных генах и проблема резистентности к ингибиторам тирозинкиназ у пациентов с хроническим миелолейкозом (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2025;18(1):10–20. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-10-20.

of hematologists and basic scientists as a current and clinically relevant area of CML studies.

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia, somatic mutations in genes, therapy failure, resistance.

Received: August 21, 2024

Accepted: November 30, 2024

For correspondence: Elena Andreevna Kuzmina, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(918)167-35-69; e-mail: 1110ekuzmina@gmail.com

For citation: Kuzmina E.A., Chelysheva E.Yu., Biderman B.V., Turkina A.G. The Role of Somatic Mutations in Various Genes and the Issue of Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2025;18(1):10–20. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-10-20.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) характеризуется неконтролируемой пролиферацией клеток миелодной направленности [1]. Патогенез заболевания обусловлен нарушением репарации ДНК, что приводит к образованию аномальной Филадельфийской хромосомы (Ph) — реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 [2, 3]. Ко времени первичной диагностики примерно 90–95 % пациентов с ХМЛ находятся в хронической фазе (ХФ) [4–6]. При отсутствии лечения ХМЛ прогрессирует от ХФ до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК).

До появления ингибиторов *BCR::ABL1*-киназы медиана выживаемости пациентов с ХФ ХМЛ варьировала от 3 до 5 лет. С появлением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) показатели выживаемости у больных ХМЛ улучшились, в особенности при достижении полного цитогенетического ответа (ПЦО). В этой группе пациентов общая выживаемость стала сопоставимой с таковой в общей популяции [7]. Согласно рекомендациям Национального гематологического общества (Россия) и Европейской сети по изучению лейкозов (ELN), ИТК 1-го (иматиниба мезилат) или 2-го поколения (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) показаны в качестве терапии первой линии при ХФ ХМЛ [8]. Однако почти у 40 % пациентов требуется замена препарата в течение 5 лет таргетной терапии. Кроме того, только 50 % пациентов с неудачей лечения иматинибом в первой линии достигают ПЦО на фоне терапии второй линии [9–12]. Выбор препарата для третьей и последующих линий представляет сложную

задачу, поскольку эффективность применения ИТК 2-го поколения снижается с каждой последующей линией терапии [8, 9, 13]. Новые ИТК 3-го поколения — понатиниб и первый в своем классе аллостерический ИТК асциминиб — показали высокую эффективность по сравнению с ИТК 2-го поколения при терапии в третьей линии. Однако и они имеют свои недостатки: понатиниб связан с опасными для жизни сердечно-сосудистыми событиями, а асциминиб в настоящее время не зарегистрирован для применения в поздних фазах ХМЛ [14–18]. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток остается потенциально излечивающим методом у некоторых пациентов с ХМЛ, но ее выполнение сопряжено с высокой вероятностью развития осложнений с летальным исходом [7].

Резистентность к ИТК у больных ХМЛ представляет серьезную проблему. Различают *BCR::ABL1*-зависимые и *BCR::ABL1*-независимые причины резистентности. К первым относятся мутации в киназном домене гена *BCR::ABL1*. Своевременное их выявление важно для оценки резистентности к терапии и выбора нового эффективного ИТК [19]. *BCR::ABL1*-независимые причины включают дополнительные хромосомные aberrации (ДХА), появление которых связано с неблагоприятным прогнозом [20]. ДХА чаще встречаются у больных с ФА и БК ХМЛ. В такой ситуации молекулярно-генетическая гетерогенность приводит к низкой эффективности таргетной монотерапии ИТК у больных ХМЛ [21].

Механизмы прогрессирования ХМЛ в ФА и БК до сих пор мало изучены. Отмечается, что повышенная пролиферативная активность *BCR::ABL1*-позитивных

клеток приводит к геномной нестабильности за счет нарушения механизмов репарации ДНК, способствуя накоплению новых генетических aberrаций [21]. Не установлено, в какой степени в трансформации заболевания участвуют соматические мутации в других генах помимо *BCR::ABL1*. Понимание этих молекулярных событий могло бы помочь предупредить прогрессирование болезни, улучшить терапевтические подходы в ФА и БК ХМЛ, рассмотреть возможное применение комплексной терапии, направленной на специфические мишени [22].

Последние достижения в технологии высокопроизводительного секвенирования (ВПС) позволили подробно исследовать генетические нарушения при диагностике различных типов миелоидных новообразований, включая острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС) и миелолиферативные новообразования (МЛН). При ОМЛ прогностическая стратификация основана на молекулярно-генетическом профиле больных, включающем мутации в генах *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* и др., а также слияние генов. При этом спектр прогностически значимых мутаций в генах постоянно расширяется [23]. Показано, что наличие мутаций в генах *FLT3*, *ASXL1*, *RUNX1*, *TP53* у больных ОМЛ связано с неблагоприятным прогнозом, тогда как биаллельная мутация в гене *CEBPA* — с благоприятным исходом [23]. Таким образом, система стратификации больных ОМЛ на группы риска с учетом молекулярно-генетического профиля может помочь в определении прогноза заболевания, тактики лечения, а также способствовать разработке и применению новых таргетных препаратов [23].

У больных ХМЛ прогностическая стратификация ко времени первичной диагностики проводится с использованием шкал риска ELTS [24], Sokal [25], EUTOS [26], основанных на клинико-лабораторных параметрах, таких как возраст пациента, размеры селезенки, число тромбоцитов и бластных клеток в крови и др. Молекулярные маркеры не являются прогностически значимыми факторами у больных ХМЛ в ХФ на момент первичной диагностики, а анализ мутаций в гене *BCR::ABL1* и наличие ДХА оцениваются только на фоне лечения при развитии резистентности или в ФА и БК ХМЛ. В последние годы по мере совершенствования методик секвенирования генов появляется все больше публикаций, посвященных исследованию спектра и роли разных соматических мутаций в генах у больных ХМЛ.

Цель настоящего обзора — представить данные последних исследований по изучению молекулярно-генетического профиля у больных ХМЛ на разных этапах течения заболевания.

КЛОНАЛЬНОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ И ЕГО РОЛЬ ПРИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

Клональное кроветворение (КК) определяется как несбалансированное увеличение количества потомков одной гемопоэтической стволовой клетки-предшественницы (ГСКП). КК возникает в ре-

зультате соматической мутации в генах, связанных со злокачественными новообразованиями системы крови, которая повышает способность ГСКП к самообновлению и/или наделяет их конкурентным пролиферативным преимуществом по отношению к другим клеткам крови [27]. По современным понятиям, КК характеризуется аллельной нагрузкой клона (variant allele frequency, VAF) $\geq 2\%$ [28]. Согласно этому определению, КК может быть выявлено менее чем у 1% лиц моложе 40–50 лет, почти у 10% — в возрасте 65–79 лет, почти у 12% — в 80–89 лет и более чем у 15–20% — в возрасте 90 лет и старше. Таким образом, его частота увеличивается с каждым десятилетием жизни, что может затруднить диагностику гематологических опухолей, особенно у пожилых пациентов [29–32]. При использовании более чувствительных лабораторных методов с учетом более низкого уровня VAF (например, $> 0,01\text{--}2,0\%$) КК окажется повсеместно распространенным состоянием среди взрослой популяции людей [33]. В основном такие клоны остаются стабильными с течением времени и показывают незначительное пролиферативное преимущество при длительном наблюдении. Клиническое значение этих низкоуровневых гемопоэтических клонов остается неясным.

КК неопределенного потенциала (ККНП) характеризуется отсутствием изменений в периферической крови или других признаков заболевания системы крови и подразумевает приобретение мутаций в разных генах как часть процесса старения. В то же время ККНП ассоциируется с повышенным риском развития гематологических злокачественных новообразований, таких как ОМЛ, МДС и МЛН. Однако его роль в патогенезе ХМЛ остается неясной [28, 34, 35].

Предположительно ККНП можно рассматривать как определенную стадию развития от нормального кроветворения до появления миелоидных новообразований. Тем не менее у большинства людей, имеющих эти мутации, злокачественное новообразование системы крови не развивается в течение жизни. Предполагаемый риск прогрессирования составляет 0,5–1,0% в год [34]. Однако риски различаются в зависимости от некоторых факторов. Установлено, что наличие более одной соматической мутации, а также поломки в определенных генах (таких, как *IDH1/2*) и более высокий показатель VAF служат известными предвестниками развития гематологических злокачественных опухолей [36–38].

Для КК наиболее характерны мутации в генах *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *TP53*, *IDH1*, *IDH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *ZRSR2*, *U2AF1*. Мутации в этих и других генах встречаются у больных с гематологическими опухолями. Функции некоторых генов и частота мутаций в них при миелоидных новообразованиях представлены в табл. 1 и описаны ниже. Клиническое значение и влияние мутаций в генах на прогноз различаются при разных нозологиях, но мутации в некоторых генах ассоциируются с неблагоприятным прогнозом при большинстве миелоидных новообразований (*ASXL1*, *RUNX1*, *TP53*) [39–41].

В начале 2000-х годов у пациентов с лейкозами наиболее часто описывали мутации в гене *RUNX1* [43]. Продукт гена *RUNX1* вовлечен в регуляцию нор-

Таблица 1. Функции генов, связанных с клональным кроветворением, и частота мутаций в них при некоторых гематологических опухолях*

Ген	Локус гена	Функция гена	Частота мутаций в генах, %		
			ОМЛ [40]	МДС [42]	МПН [39]
<i>ASXL1</i>	20q11	Модификация хроматина	15	10–20	2–35
<i>DNMT3A</i>	2p23	Метилирование ДНК	24	~8	1–12
<i>IDH1</i>	2q34	Метилирование ДНК	10	~2	1–6
<i>IDH2</i>	15q26.1	Метилирование ДНК	15	~2	1–6
<i>TET2</i>	4q24	Метилирование ДНК	22	~20	3–20
<i>SF3B1</i>	2q33.1	Сплайсинг РНК	6	~20	< 2–7
<i>SRSF2</i>	17q25.1	Сплайсинг РНК	16	~12	< 2–14
<i>U2AF1</i>	21q22.3	Сплайсинг РНК	6	~7	< 2–10
<i>ZRSR2</i>	Хр22.2	Сплайсинг РНК	—	~3	—
<i>TP53</i>	17p13.1	Супрессор опухолей, репарация ДНК	17	~10	< 2–5
<i>WT1</i>	11p13	Супрессор опухолей, фактор транскрипции	6	—	—
<i>JAK2</i>	9p24.1	Активация сигнальных путей	5	МДС: 5, МДС/МПН: 50	60–98
<i>ABL1</i>	9q34.12	Активация сигнальных путей	0,4	—	—
<i>FLT3</i>	13q12.2	Активация сигнальных путей	25	~2	—
<i>KIT</i>	4q12	Активация сигнальных путей	3	~1	—
<i>RUNX1</i>	21q22.12	Фактор транскрипции	19	~15	< 2–3
<i>CEBPA</i>	19q13.11	Фактор транскрипции	6	1–4	—
<i>GATA2</i>	3q21.3	Фактор транскрипции	3	< 5	—
<i>NPM1</i>	5q35.1	Фактор транскрипции, множественные функции	22	~2	—

МДС — миелодиспластический синдром; МПН — миелопролиферативное новообразование; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

* Таблица составлена по данным из 3 литературных источников [39, 40, 42].

мальной дифференцировки гемопоэтических клеток, а также обладает свойствами супрессора опухолей. Потеря функции гена способствует развитию миелоидных новообразований [44].

Ген *TET2* участвует в эпигенетической регуляции метилирования ДНК и является ключевым регулятором самообновления и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток. Мутации в гене *TET2* связаны с КК, могут приводить к миелоидной гиперплазии с нарушением дифференцировки, а также считаются ранним генетическим событием в патогенезе лейкоза [45]. Мутации в генах *IDH1/2* способствуют гиперметилированию ДНК и, кроме того, вызывают ингибирование функции белка *TET2* [46].

Белок *ASXL1* участвует в эпигенетической регуляции экспрессии генов, а мутации в гене *ASXL1* могут приводить к развитию миелоидных неоплазий и часто встречаются при хроническом миеломоноцитарном лейкозе (ХММЛ) (43 %), вторичном ОМЛ (47 %), реже — при других МПН [47].

Фермент *DNMT3A* выполняет функцию метилирования ДНК *de novo*, а мутации в гене вызывают снижение его активности и обнаруживаются примерно в 20 % случаев ОМЛ с неблагоприятным исходом и у 8 % больных МДС [47].

Тирозинкиназа *JAK2* участвует в активации сигнального пути *JAK-STAT*, обеспечивающего регуляцию пролиферации, дифференцировки, апоптоза и выживания клеток. Мутации в гене *JAK2* служат ключевым звеном патогенеза хронических Ph-негативных МПН и определяются у 95–98 % больных истинной полицитемией, 50–70 % — эссенциальной тромбоцитемией, 40–50 % — первичным миелофиброзом, а также встречаются при ХММЛ (2–13 % случаев), ОМЛ (< 10 %), некоторых МДС/МПН [47].

Антионкоген *TP53* играет решающую роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза, репарации ДНК. Потеря его функции связана с появлением различных злокачественных опухолей [48].

Интересно отметить, что связанные с КК мутации в генах могут постоянно выявляться у больных с гематологическими опухолями в период ремиссии, т. е. в неопухолевых клетках. В недавнем исследовании показано, что обнаружение некоторых мутаций, связанных с КК (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*), у больных ОМЛ в период ремиссии не было прогностически значимым в отношении рецидива. В то же время выявление мутаций в других генах миелоидной панели даже с небольшой аллельной нагрузкой в ремиссии ассоциировалось с развитием рецидива [49].

В исследованиях, касающихся ХМЛ, сообщалось о слабой корреляции между возрастом пациента и количеством соматических мутаций. Это позволяет предположить, что некоторые соматические мутации при ХМЛ могут быть частью ККНП [50–52]. Секвенирование Ph-негативных образцов крови в период ремиссии или образцов Т-клеток от пациентов с ХФ ХМЛ позволило выявить предлейкозные мутации во многих генах, связанных с ККНП, включая *DNMT3A*, *TP53*, *TET2*, *ASXL1*, *BCOR* и *CREBBP*, которые были обнаружены как в лейкозных, так и нелейкозных клетках [53–56]. Таким образом, нельзя исключить, что КК может быть плацдармом для появления химерного гена *BCR::ABL1*.

На данном этапе достоверно неизвестно, какую роль КК играет в развитии ХМЛ, как часто химерный ген *BCR::ABL1* возникает в клоне с КК-ассоциированной соматической мутацией, насколько отличается прогноз у больных с наличием или отсутствием соматических мутаций и КК. Эти и другие вопросы служат предметом изучения для исследователей.

СПЕКТР И ЧАСТОТА СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ В РАЗЛИЧНЫХ ГЕНАХ У БОЛЬНЫХ ХМЛ

Некоторые мутации в генах, часто встречающиеся и имеющие прогностическое значение при других миелоидных новообразованиях, также выявлялись у больных ХМЛ, но относительно редко [22, 54, 57]. С внедрением в практику методики ВПС в литературе стало появляться больше сообщений о больных ХМЛ с различными соматическими мутациями в генах [22, 58–60]. В настоящее время в мире продолжается изучение спектра и частоты соматических мутаций в генах у больных ХМЛ и их возможного влияния на прогноз с применением новейших технологий секвенирования для улучшения тактики ведения больных. В 15 исследованиях были описаны больные с ХФ, в 20 — с ФА и БК (табл. 2) [22].

В большинстве исследований, включенных в мета-анализ, не были подробно представлены клинические характеристики больных ХМЛ, критерии отбора пациентов, в связи с чем сложно судить по их результатам об истинной частоте разных соматических мутаций [22]. Отдельные исследования различались по характеристикам в зависимости от цели работы (поисковая, разработка прогностических шкал или лечебной тактики и др.). Принцип отбора пациентов мог быть

случайным, последовательным или исходя из ответа на терапию. Преимущественно в исследования были включены небольшие выборки больных. Различались виды биообразцов для секвенирования (использование несортированных или отобранных клеток), методы секвенирования (по Сэнгеру, ВПС), а также количество изучаемых генов в таргетных панелях для ВПС. В связи с этим в настоящее время проводится попытка систематизации и анализа данных, полученных в разных исследованиях, в рамках международной программы HARMONY CML по изучению соматических мутаций у больных ХМЛ [61].

Важным аспектом для исследователей является установление порога уровня экспрессии *BCR::ABL1*, при котором возможно обнаружение соматических мутаций в опухолевом клоне при изучении образца ДНК. По данным некоторых авторов, для правильной интерпретации данных и оценки соматических мутаций в опухолевом клоне рекомендуемым уровнем относительной экспрессии *BCR::ABL1* является показатель более 2–5 % по международной шкале (IS) при секвенировании геномной ДНК методом ВПС [62].

Конкретные терапевтические опции для пациентов с дополнительными мутациями ограничены и находятся в стадии изучения. В настоящее время продолжаются исследования по разработке таргетной терапии у больных лейкозами с некоторыми соматическими мутациями, которые часто встречаются при

Таблица 2. Частота мутаций в генах у пациентов с хроническим миелолейкозом [22]

Ген	ХМЛ в ХФ			ХМЛ в ФА/БК		
	Число пациентов	Число пациентов с мутациями в генах		Число пациентов	Число пациентов с мутациями в генах	
		абс.	%		абс.	%
<i>RUNX1</i>	349	9	2,6	191	35	18,3
<i>IKZF1</i> (делеции экзонов)	49	3	6,1	106	17	16,0
<i>ASXL1</i>	518	50	9,7	199	30	15,1
<i>BCORL1</i>	109	1	0,9	58	5	8,6
<i>GATA2</i>	109	0	0	143	12	8,4
<i>TET2</i>	439	4	0,9	165	11	6,7
<i>WT1</i>	224	0	0	105	6	5,7
<i>DNMT3A</i>	348	8	2,3	66	3	4,5
<i>TP53</i>	237	4	1,7	206	8	3,9
<i>SETBP1</i>	209	0	0	58	2	3,4
<i>SETD1B</i>	109	3	2,8	58	2	3,4
<i>PHF6</i>	209	0	0	66	2	3,0
<i>BCOR</i>	209	0	0	66	2	3,0
<i>PTPN11</i>	209	1	0,5	67	2	3,0
<i>IDH1</i>	489	1	0,2	285	8	2,8
<i>IDH2</i>	489	0	0	285	6	2,1
<i>CBLB</i>	209	0	0	98	2	2,0
<i>JAK2</i>	323	5	1,5	111	2	1,8
<i>NRAS</i>	224	0	0	191	2	1,6
<i>KMT2D</i>	333	4	1,2	66	1	1,5
<i>CBL</i>	224	2	0,9	145	2	1,4
<i>KRAS</i>	224	0	0	191	2	1,0
<i>IKZF1</i> SNV	333	4	1,2	126	1	0,8
<i>EZH2</i>	348	2	0,6	67	0	0

SNV (single nucleotide variant) — однонуклеотидные замены; БК — бластный криз; ФА — фаза акселерации; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ХФ — хроническая фаза.

ХМЛ. Это ретиноиды для больных с мутациями в гене *IKZF1* [63]; CAR-T-клетки CD19+, ингибиторы mTOR, BCL2, VEGFR, а также глюкокортикоиды изучаются при мутациях в гене *RUNX1* [64–67]; ингибиторы VAP1 и бромодоменов BET рассматриваются для носителей мутаций в гене *ASXL1* [68, 69].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ КО ВРЕМЕНИ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХМЛ

Установлено, что генетический ландшафт у больных ХМЛ может быть разнообразным уже ко времени первичной диагностики болезни [22]. По данным мета-анализа, обобщающего 15 исследований по изучению частоты соматических мутаций в генах, у больных ХМЛ в ХФ ко времени диагностики наиболее часто встречались мутации в генах *ASXL1*, *IKZF1* (делеции экзонов), *RUNX1*, *SETD1B*, *DNMT3A* [22].

Наиболее часто анализировали ген *ASXL1* ($n = 518$), он же чаще всего мутировал у больных ХМЛ в ХФ — у 9,7 % всех протестированных. В клиническом исследовании мутации в гене *ASXL1* были обнаружены у 8 (9 %) из 91 пациента ко времени диагностики ХМЛ. Однако их прогностическое значение не было определено. У 3 из 8 больных с мутацией в гене *ASXL1* достигнут большой молекулярный ответ (БМО), у 5 — была первичная или приобретенная резистентность к иматинибу [70]. Кроме того, *ASXL1* является одним из наиболее распространенных генов, мутации в котором связаны с ККНП [22]. У больных ХМЛ с мутациями в гене *ASXL1* средний возраст ко времени диагностики заболевания был указан в 2 небольших сериях наблюдений и составил 55 (диапазон 44–62 года; $n = 8$) и 47 лет (диапазон 37–82 года; $n = 9$) соответственно [22]. Только трое из этих пациентов были в возрасте старше 60 лет. Помимо этого, в 1 исследовании, проведенном у детей и молодых взрослых (средний возраст 14 лет), при диагностике ХМЛ у 6 из 21 пациента обнаружены мутации в гене *ASXL1* при отсутствии других мутаций [71]. Таким образом, не подтверждено, что мутации в гене *ASXL1* характерны только для больных ХМЛ старшей возрастной группы.

Из 489 больных ХМЛ в ХФ, у которых на этапе первичной диагностики исследовали мутации в «горячих точках» генов *IDH1/2*, только у одного обнаружена мутация в гене *IDH1* [57]. По результатам ВПС у 49 больных ХМЛ в ХФ ко времени диагностики мутация R132H в гене *IDH1* выявлена у 1 пациента, у которого спустя 6 мес. терапии развился БК лимфоидной направленности [57]. Эти данные позволяют предположить, что при ХФ ХМЛ относительно часто встречаются мутации в гене *ASXL1* и крайне редко — в генах *IDH1/2*, но именно последние могут быть связаны с неблагоприятным прогнозом.

По данным японских исследователей, при полноэкзомном секвенировании биообразцов 24 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ выявлено в среднем по 8 (диапазон 1–17) генетических нарушений разного значения на 1 больного. Большинство из них касалось генов, регулирующих клеточную пролиферацию и активацию сигнальных путей. Варианты генов, отвечающих за эпигенетическую регуляцию

(*ASXL1*, *TET2*, *TET3*, *KDM1A*, *MSH6*), обнаружены у 25 % пациентов. Замены в экзоне 12 гена *ASXL1* выявлены у 3/24 больных, а мутации в генах *TET2* ($n = 1$), *TET3* ($n = 1$) и *RUNX1* ($n = 1$) тоже у 3 [52].

Кроме описания спектра и частоты мутаций в генах в последних работах более подробно изучалось возможное их влияние на исход заболевания. В российском проспективном исследовании при полноэкзомном секвенировании биообразцов 60 пациентов на этапе диагностики ХМЛ в ХФ мутации в генах *JAK2*, *BRCA1*, *ASXL1*, *DNMT3A* были выявлены всего у 7 (12 %) больных [72]. При дальнейшем наблюдении в течение 1 года у 2 из них (с мутациями в генах *JAK2* и *BRCA1*) отмечался оптимальный ответ на терапию ИТК, а у 5 (4 — с мутациями в гене *ASXL1*, 1 — с мутациями в генах *ASXL1* и *DNMT3A*) констатирована неудача терапии. Это позволило авторам предположить, что именно эти мутации в генах *ASXL1* и *DNMT3A* связаны с резистентностью к терапии ИТК [72].

В работе N. Shanmuganathan и соавт. [73] изучались дополнительные генетические нарушения при ХМЛ: соматические мутации в генах и ассоциированные с Ph-хромосомой перестройки, которые включали в себя слияния, делеции и инверсии, затрагивающие области, прилегающие к *BCR::ABL1*. Авторы показали, что у пациентов с соматическими мутациями или с перестройками Ph-хромосомы при терапии иматинибом в первой линии отмечалась худшая 3-летняя выживаемость без неудачи терапии (84 vs 69 %; $p = 0,03$), снижена вероятность достижения БМО (84 vs 72 %; $p = 0,02$) и ГМО (62 vs 37 %; $p = 0,001$) по сравнению с больными без генетических нарушений [73]. В то же время не выявлено различия в выживаемости без неудачи терапии (94 vs 91 %; $p = 0,47$) и достижении БМО (88 vs 83 %; $p = 0,71$) в зависимости от наличия генетических нарушений у больных, которым в первой линии проводилась терапия ИТК 2-го поколения [73]. Отдельно оценивалось влияние наличия мутаций в гене *ASXL1* на прогноз. Показано, что у больных с мутациями в этом гене при лечении иматинибом чаще отмечалась неудача терапии. Подобной зависимости также не установлено у пациентов, получавших ИТК 2-го поколения в первой линии [73].

В то же время в исследовании L. Schonfeld и соавт. продемонстрировано, что у больных ХМЛ, получавших ИТК 2-го поколения в первой линии, наличие мутаций в гене *ASXL1*, которые наиболее часто встречались на этапе диагностики, было связано с меньшей вероятностью достижения БМО. Кроме того, отмечалась более высокая частота мутаций в гене у молодых пациентов и у пациентов из группы высокого риска по EUTOS-score [74].

T. Kim и соавт., используя панель из 40 генов, исследовали мутационный спектр у 254 больных при диагностике ХМЛ и показали, что мутации в генах, ответственных за активацию сигнальных путей и факторы миелоидной транскрипции, наиболее часто ассоциировались с неблагоприятным исходом при терапии иматинибом. Однако подобной связи не наблюдалось при применении ИТК 2-го поколения в первой линии. Самыми частыми на этапе диагностики ХМЛ в ХФ в этом исследовании были мутации в генах *ASXL1*, *TET2* и *DNMT3A* [75].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ В ФАЗАХ АКСЕЛЕРАЦИИ И БЛАСТНОГО КРИЗА ХМЛ

Для определения возможной роли соматических мутаций в генах при прогрессировании проводятся исследования по изучению мутационного профиля у больных в ФА и БК ХМЛ. В 2005 г. описано одно из первых клинических наблюдений выявления методом прямого секвенирования соматической миссенс-мутации R139P в домене runt гена *RUNX1* у пациента с прогрессированием ХМЛ до ФА, связанным с появлением ДХА (трисомия хромосомы 21). Кроме того, мутация в гене *RUNX1* определялась в биообразце, взятом еще на этапе первичной диагностики ХМЛ [76]. У этого пациента в ФА также была обнаружена мутация M244V в химерном гене *BCR::ABL1*, которая не выявлялась при постановке диагноза. Авторы делают вывод о том, что сочетание мутаций *BCR::ABL1* и в гене *RUNX1* лежало в основе геномной нестабильности, а появление дополнительной хромосомы 21 с мутацией в гене *RUNX1* могло привести к прогрессированию ХМЛ [76]. В другом исследовании секвенирование гена *RUNX1* проводилось у 14 больных ХМЛ с трисомией 21, а мутации в гене *RUNX1* выявлены у 6 пациентов (1 — с ХФ ХМЛ и 5 — с миелоидным БК ХМЛ) [77].

По данным описанного выше метаанализа, соматические мутации чаще обнаруживались в поздних фазах ХМЛ, чем в хронической, при диагностике заболевания [22]. Наиболее часто в ФА и БК выявлялись мутации в генах *RUNX1* (18 %), *ASXL1* (15 %), *IKZF1* (делеции экзонов; 16 %), *BCORL1* (8,6 %) и *GATA2* (8,4 %) [22]. В некоторых работах даже было показано, что частота мутаций в генах *RUNX1*, *IKZF1*, *ASXL1* сопоставима или выше таковой в киназном домене *BCR::ABL1* у больных с БК ХМЛ [78–80]. У больных ХМЛ в ФА и БК более чем в одном исследовании определялись мутации в 13 генах: *RUNX1*, *IKZF1*, *ASXL1*, *GATA2*, *TET2*, *TP53*, *SETBP1*, *PTPN11*, *IDH1*, *IDH2*, *NRAS*, *JAK2* и *CBL*. Другие мутации, которые обнаруживались при БК ХМЛ, связаны с генами *BCORL1*, *BCOR*, *SETD1B*, *SETD2*, *TP53*, *IDH1/2*, *GATA2*, *TET2*, *EZH2*, *WT1*, *PHF6*, *SETBP1*, *CBL*, *PTPN11* и *NRAS* [22]. Ранее было показано, что мутации в гене *TP53* встречались в 20 % случаев в ФА и БК еще до появления ИТК [81, 82]. Однако современные геномные исследования с применением ВПС демонстрируют низкую частоту определения мутаций в гене *TP53* при поздних фазах ХМЛ (около 4 %) [22].

При изучении связи фенотипа БК и мутационного профиля у больных ХМЛ отмечено, что мутации в гене *ASXL1* чаще встречались у пациентов с миелоидным фенотипом, а делеции *IKZF1* — у больных с лимфоидным фенотипом БК [56, 57, 83]. Кроме того, мутации в генах *WT1* и *GATA2* чаще выявлялись у больных с БК ХМЛ миелоидной направленности [84]. В некоторых исследованиях отмечалась высокая частота мутаций в генах *WT1* (15 %) [85] и *GATA2* (11 %) у пациентов с БК ХМЛ [86]. При этом в других работах, в которых эти гены изучались целенаправленно, сообщалось о низкой их частоте, хотя число пациентов было небольшим [22].

Интересным представляется сопоставление 2 работ, в которых изучался мутационный статус у

больных с БК ХМЛ. В одном из исследований проводилось секвенирование 12 генов таргетной панели [85], а в другом — полноэкзомное секвенирование [57]. В обеих работах отмечалась относительно высокая частота мутаций в генах *RUNX1*, *ASXL1*, делеций экзона в гене *IKZF1*. Мутации как минимум в одном из этих генов определялись у 23 (59 %) из 39 пациентов в одном исследовании [85] и у 21 (54 %) из 39 — в другом [57]. Интересно, что в обеих работах сообщалось о высокой частоте сочетания мутаций в киназном домене *BCR::ABL1* и других соматических мутаций в генах — у 11/13 (85 %) [85] и 17/19 пациентов (89 %) соответственно [57]. Следует отметить, что при секвенировании только 12 генов авторы обнаружили мутации в 10 из них у 30/39 пациентов (77 %) [85], в то время как при полноэкзомном секвенировании выявлены мутации того же типа в 15 генах у 31/39 больных (79 %) [57]. При этом мутации в 5 из 10 генов, описанные в исследовании V. Grossmann и соавт. [85], отмечены и в исследовании S. Branford и соавт. [57]. Это позволяет предположить, что спектр мутаций, выявляемых при БК ХМЛ, ограничен небольшим количеством генов, связанных со злокачественными новообразованиями, в то время как мутации в других генах практически не встречаются при полноэкзомном секвенировании.

Кроме точечных мутаций в генах у больных ХМЛ в ФА и БК при исследовании транскриптома выявлялись различные слияния генов, в частности с вовлечением *RUNX1* [77], *MLL (KMT2A)* [87] и *CBFB* [88]. Результаты секвенирования транскриптома у 39 пациентов с БК ХМЛ показали высокую частоту слияний с участием генов *MLL*, *RUNX1*, *IKZF1*, *CBFB*, *MECOM* и *PAX5* [57]. В целом ВПС полного экзона и транскриптома у больных с БК ХМЛ в этом исследовании позволило выявить мутации в генах у 37 (95 %) из 39 пациентов [57].

ОЦЕНКА МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ХМЛ В ДИНАМИКЕ

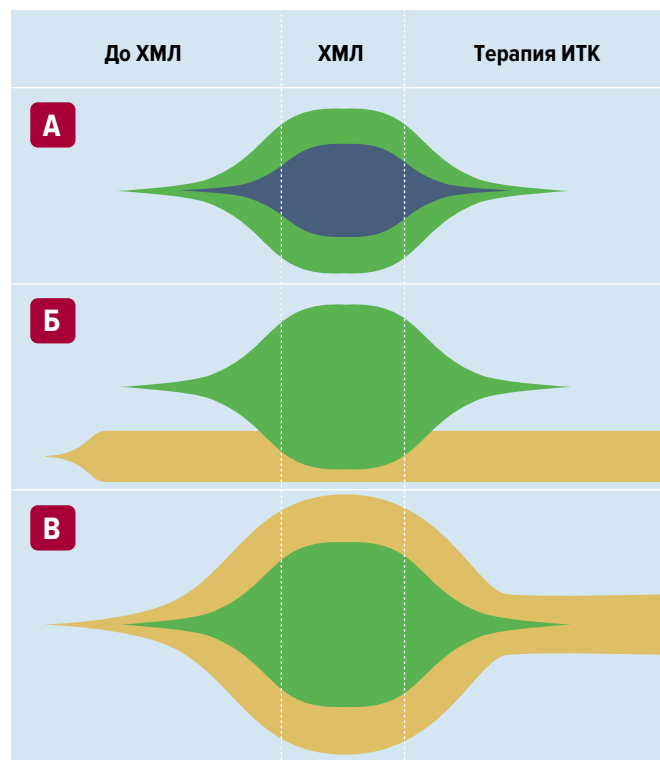
Особый интерес представляет секвенирование серий биообразцов больных на разных этапах течения ХМЛ. Такой подход позволяет получить представление об изменении мутационного профиля в процессе лечения ИТК, при достижении оптимального ответа и неудаче терапии, а также при прогрессировании заболевания. Лишь в немногих работах проводился анализ мутаций в генах у больных ХМЛ в динамике. В некоторых исследованиях путем сопоставления серийных биообразцов больных с ХФ ХМЛ обнаружено, что большинство мутаций, выявленных ко времени первичной диагностики болезни, не определялось при достижении ремиссии, а значит, возможно, они присутствовали в Ph-позитивном клоне [50, 55, 74]. В то же время у некоторых пациентов мутации в генах, включая *TET2*, выявлялись и на этапе диагностики, и в биообразцах, полученных в период ремиссии. При этом аллельная нагрузка их была даже выше, чем при диагностике, что может быть связано с присутствием этих мутаций в Ph-негативном клоне [50, 74]. M. Schmidt и соавт. в своей работе по изучению клональной эволюции *BCR::ABL1*-независимых мутаций в генах у больных ХМЛ в Ph-позитивном и Ph-нега-

тивном клонх обсуждают возможность появления соматических мутаций на разных этапах — до и во время болезни (рис. 1) [53].

Различные варианты динамики клонов также показаны Т.Н. Kim и соавт. в проспективном исследовании при анализе биообразцов 100 пациентов с ХФ ХМЛ, полученных на этапе диагностики и спустя 1 год после начала терапии ИТК [54]. По итогам оценки особенностей изменения мутационного профиля и ответа на терапию все больные были разделены на пять групп. В группе 1 соматические мутации в генах выявлялись при диагностике заболевания и подтверждались при динамическом наблюдении, несмотря на значительную редукцию Ph-положительного клона, что может свидетельствовать об их присутствии в существующем до лейкоза Ph-негативном клоне. В группе 2 мутации появились у больных на фоне приема ИТК, что ассоциировалось с резистентностью к терапии. В группе 3 мутации, выявленные на этапе диагностики, исчезли ко времени оценки результатов терапии. При этом отмечался различный ответ на терапию — от оптимального до прогрессирования ХМЛ. Группы 4 и 5 включали по несколько пациентов с мутациями, которые были обнаружены при диагностике не только в Ph-положительных клетках, но и в контрольных фракциях Т-клеток, что позволяет предположить их появление задолго до ХМЛ. При этом в динамике у больных из группы 5 отмечался клиренс клона с мутациями, а в группе 4 мутации персистировали и определенного влияния их наличия на исход у этих пациентов не прослеживалось [54].

Еще в 1 исследовании сообщалось о больных ХМЛ с генетическими мутациями, характерными для КК, включая мутации в генах *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *BCOR*, *CREBBP*, обнаруженными на этапе диагностики и после начала терапии ИТК без изменения аллельной нагрузки при достижении ремиссии. На этом основании авторы делают вывод о том, что клон с соматической мутацией в генах расширяется при подавлении опухолевого Ph-положительного клона и, таким образом, функционирует условно «здоровое» Ph-негативное кроветворение. В то же время КК по-прежнему может служить плацдармом для развития других злокачественных новообразований в будущем. Можно предположить, что с персистированием КК может быть связано развитие ОМЛ из Ph-негативного клона, что описано у некоторых больных ХМЛ, в т. ч. с ДХА в Ph-негативных клетках [54].

В своей работе S.A. Awad и соавт. при динамическом анализе биообразцов 28 пациентов с ХФ ХМЛ показали, что персистенция и/или приобретение соматических мутаций в генах на протяжении болезни были связаны с резистентным течением ХМЛ [56]. По нашим данным, соматические мутации в генах *ABL1*, *ASXL1*, *RUNX1*, *CEBPA*, *WT1*, *NPM1* преимущественно появлялись при резистентном течении болезни или прогрессировании. У больных с резистентностью к терапии ИТК соматические мутации выявлялись чаще, чем у больных с оптимальным ответом (66 vs 7 %) [89]. Наиболее часто при резистентности к ИТК определялись мутации в генах *BCR::ABL1* (38 %) и *ASXL1* (31 %), в т. ч. их сочетание отмечалось у 14 % больных [89].



- Ph– поликлональное кроветворение
- Ph+ клон
- Ph+ клон (с дополнительными мутациями)
- Ph– клон (со специфическими мутациями)

Рис. 1. Варианты динамики клонов с дополнительными мутациями в генах у больных ХМЛ (адаптировано по [53]):

А — соматические мутации в различных генах в клоне с мутацией *BCR::ABL1*, исчезновение которой можно проследить на фоне терапии ИТК; Б — клон с соматической мутацией в гене независимо от клона с мутацией *BCR::ABL1*; В — мутация *BCR::ABL1* в клоне с соматической мутацией в гене
ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

Fig. 1. Different dynamics of clones with additional mutations in genes of CML patients (adapted from [53]):

А — somatic mutations in various genes in the clone with *BCR::ABL1* mutation which is disappearing under TKI therapy; Б — clone with a somatic mutation in the gene irrespective of the clone with *BCR::ABL1* mutation; В — *BCR::ABL1* mutation in the clone with a somatic mutation in the gene
TKI — tyrosine kinase inhibitors; ХМЛ — chronic myeloid leukemia.

S. Branford и соавт. изучали соматические мутации в генах у 25 больных в динамике при диагностике ХМЛ и прогрессировании до БК [57]. На фоне прогрессирования ХМЛ помимо мутаций в киназном домене *ABL1* также наблюдалось приобретение делеций *IKZF1*, мутаций в генах *RUNX1*, *ASXL1*, *BCORL1*, *IDH1* и, реже, в других генах [57]. В других исследованиях с меньшим числом пациентов при прогрессировании ХМЛ отмечалось появление мутаций в генах *ABL1*, *RUNX1*, *ASXL1*, делеции *IKZF1*, у отдельных больных — мутации в генах *UBE2A*, *NRAS*, *EZH2*, *TET2* [56, 70, 90, 91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХМЛ в большинстве наблюдений определяются те же соматические мутации в генах,

которые встречаются при других миелоидных/лимфоидных злокачественных опухолях системы крови. Соматические мутации в различных генах наиболее часто выявляются у пациентов в ФА или БК ХМЛ и относительно редко на этапе первичной диагностики ХМЛ в ХФ. У больных с ХФ ХМЛ чаще встречаются мутации в генах *ASXL1*, *IKZF1*, *SETD1B*, *RUNX1*, *DNMT3A*, а с ФА и БК ХМЛ — мутации в генах *RUNX1*, *IKZF1*, *ASXL1*, *BCORL1*, *GATA2*. Спектр соматических мутаций в генах различается у больных с миелоидным и лимфоидным фенотипами БК ХМЛ. Кроме того, отмечается, что мутации в различных генах часто сочетаются между собой, а также с мутациями в киназном домене гена *BCR::ABL1*.

В ряде исследований изучалось влияние наличия соматических мутаций в различных генах на прогноз. Оказалось, что у больных ХМЛ с дополнительными мутациями помимо *BCR::ABL1* отмечался худший ответ при терапии иматинибом. Значение наличия мутаций в генах как прогностически неблагоприятного фактора нивелировалось при терапии ИТК 2-го поколения в первой линии. Мутации в гене *ASXL1* встречались особенно часто, и в некоторых исследованиях их наличие квалифицировалось как прогностически неблагоприятный фактор при оценке вероятности достижения оптимального ответа на терапию иматинибом. Можно предположить, что соматические мутации, присутствующие в неопухолевых клетках, не будут оказывать влияния на прогноз ХМЛ. Однако они могут лежать в основе развития других Ph-негативных заболеваний системы крови.

Таким образом, определение соматических мутаций в различных генах на этапе первичной диагностики ХМЛ может иметь прогностическое значение и способствовать индивидуализации лечебной тактики в первой линии. Поскольку мутации могут появляться со временем на фоне терапии ИТК, мониторинг мутационного профиля у больных ХМЛ может помочь своевременному выявлению ранних признаков резистентного течения опухоли и скорректировать лечение с целью предотвратить неблагоприятный исход. В целом появление новых препаратов, направленных на альтернативные мишени, особенно у больных в ФА и БК ХМЛ или со множественной резистентностью к ИТК, имеет важное клиническое значение. В то же время пока не представляется возможным сделать окончательные выводы о клинической значимости молекулярных маркеров при ХМЛ, поскольку исследования проводились в небольших группах пациентов. Требуются дальнейшие стандартизованные исследования в более крупных когортах пациентов с использованием международной централизованной обработки и метаанализа данных, полученных в работах с малым числом наблюдений.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: Е.А. Кузьмина.

Сбор и обработка данных: Е.А. Кузьмина.

Предоставление материалов исследования:

Е.А. Кузьмина.

Анализ и интерпретация данных: Е.А. Кузьмина.

Подготовка рукописи: Е.А. Кузьмина, Е.Ю. Чельшева.

Окончательное одобрение рукописи: А.Г. Туркина, Б.В. Бидерман.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: E.A. Kuzmina.

Data collection and processing: E.A. Kuzmina.

Research materials provision: E.A. Kuzmina.

Data analysis and interpretation: E.A. Kuzmina.

Manuscript writing: E.A. Kuzmina, E.Yu. Chelysheva.

Final approval of manuscript: A.G. Turkina, B.V. Biderman.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

Е.А. Кузьмина — <https://orcid.org/0000-0002-9181-6050>

Е.Ю. Чельшева — <https://orcid.org/0000-0001-6423-1789>

Б.В. Бидерман — <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cortes J, Pavlovsky C, Saussele S. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2021;398(10314):1914–26. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01204-6.
2. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(3):172–83. doi: 10.1038/nrc1567.
3. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, et al. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature*. 1985;315(6020):550–4. doi: 10.1038/315550a0.
4. Quintas-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;113(8):1619–30. doi: 10.1182/blood-2008-03-144790.
5. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):24–30. [Kulikov S.M., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu., et al. The incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the population-based study of 2009–2012. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(7):24–30. (In Russ)]

6. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European countries. *Leukemia*. 2015;29(6):1336–43. doi: 10.1038/leu.2015.73.
7. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. *Hemisphere*. 2020;4(5):E468. doi: 10.1097/HS9.0000000000000468.
8. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*;34(4):966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
9. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2022;97(9):1236–56. doi: 10.1002/ajh.26642.
10. Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim DW, 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.
11. Giles F, le Coutre P, 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;27:107–12. doi: 10.1038/leu.2012.181.
12. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1206–14. doi: 10.1002/ajh.24536.
13. Shah NP, 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.
14. Rea D, Hughes TP. Development of asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;171:103580. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103580.
15. Туркина А.Г., Кузьмина Е.А., Ломаиа Е.Г. и др. Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа МАП (Managed Access Program, NCT04360005) в России. *Клиническая онкогематология*. 2023;16(1):54–68. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68. [Turkina A.G., Kuzmina E.A., Lomaia E.G., et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia Patients Without Therapeutic Alternatives: Results of the MAP (Managed Access Program, NCT04360005) Trial in Russia. *Clinical oncohematology*. 2023;16(1):54–68. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68. (In Russ)]
16. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315. doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
17. Cortes JE, Kim DW, 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.
18. Andrews C, Lipton J. The role of ponatinib in chronic myeloid leukemia in the era of treatment free remission. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(13):3099–101. doi: 10.1080/10428194.2019.1665667.
19. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*. 2003;102(1):276–83. doi: 10.1182/blood-2002-09-2896.
20. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003;101(10):3794–800. doi: 10.1182/blood-2002-09-2790.
21. Lahaye T, Riehm B, Berger U, et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer*. 2005;103(8):1659–69. doi: 10.1002/cncr.20922.
22. Branford S, Dong D, Kim H, et al. Laying the foundation for genomic-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.
23. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–47. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
24. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(1):48–56. doi: 10.1038/leu.2015.261.
25. Sokal J, Cox E, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789–99.
26. 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.
27. Sant’Antonio E, Camerini C, Rizzo V, et al. Genetic Heterogeneity in Chronic Myeloid Leukemia: How Clonal Hematopoiesis and Clonal Evolution May Influence Prognosis, Treatment Outcome, and Risk of Cardiovascular Events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(9):573–9. doi: 10.1016/j.clml.2021.04.014.
28. Steensma DP. Clinical consequences of clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Blood Adv*. 2018;2(22):3404–10. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020222.
29. Luis TC, Wilkinson AC, Beerman I, et al. Biological implications of clonal hematopoiesis. *Exp Hematol*. 2019;77:1–5. doi: 10.1016/j.exphem.2019.08.004.
30. Calvillo-Arguelles O, Jaiswal S, Shlush LI, et al. Connections between Clonal Hematopoiesis, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Review. *JAMA Cardiol*. 2019;4(4):380–7. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0302.
31. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. 2019;366(6465). doi: 10.1126/science.aan4673.
32. Виноградова О.Ю., Асеева Е.А., Воронцова А.В. и др. Влияние различных хромосомных аномалий в Ph-позитивных клетках костного мозга на течение хронического миелолейкоза при терапии ингибиторами тирозинкиназы. *Онкогематология*. 2014;7(4):24–34. doi: 10.17650/1818-8346-2012-7-4-24-34. [Vinogradova O.Yu., Aseeva E.A., Vorontsova A.V., et al. Influence of different chromosomal abnormalities in Ph-positive bone marrow cells on the chronic myeloid leukemia course during tyrosine kinase inhibitors therapy. *Oncohematology*. 2012;7(4):24–34. doi: 10.17650/1818-8346-2012-7-4-24-34. (In Russ)]
33. Young AL, Challen GA, Birmann BM, Druley TE. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun*. 2016;7:12484. doi: 10.1038/ncomms12484.
34. Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477–87. doi: 10.1056/NEJMoa1409405.
35. Walter MJ. Antecedent CHIP in CML? *Blood*. 2017;129(1):3–4. doi: 10.1182/blood-2016-11-746842.
36. Rose D, Haferlach T, Schnittger S, et al. Subtype-specific patterns of molecular mutations in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2017;31(1):1–7. doi: 10.1038/leu.2016.163.
37. Corces-Zimmerman MR, Majeti R. Pre-leukemic evolution of hematopoietic stem cells: The importance of early mutations in leukemogenesis. *Leukemia*. 2014;28(12):2276–82. doi: 10.1038/leu.2014.211.
38. Shlush LI, Zandi S, Itzkovitz S, Schuh AC. Aging, clonal hematopoiesis and preleukemia: not just bad luck? *Int J Hematol*. 2015;102(5):513–22. doi: 10.1007/s12185-015-1870-5.
39. Luque Paz D, Kralovics R, Skoda RC. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2023;141(16):1909. doi: 10.1182/blood.2022017578.
40. Sargas C, Ayala R, Larrayoz MJ, et al. Molecular Landscape and Validation of New Genomic Classification in 2668 Adult AML Patients: Real Life Data from the PETHEMA Registry. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):438. doi: 10.3390/cancers15020438.
41. Tazi Y, Arango-Ossa JE, Zhou Y, et al. Unified classification and risk-stratification in Acute Myeloid Leukemia. *Nat Commun*. 2022;13(1):4622. doi: 10.1038/s41467-022-32103-8.
42. Ganguly BB, Kadam NN. Mutations of myelodysplastic syndromes (MDS): An update. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2016;769:47–62. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.04.009.
43. Roumier C, Fenaux P, Lafage M, et al. New mechanisms of AML1 gene alteration in hematological malignancies. *Leukemia*. 2003;17(1):9–16. doi: 10.1038/sj.leu.2402766.
44. Ichikawa M, Asai T, Saito T, et al. AML-1 is required for megakaryocytic maturation and lymphocytic differentiation, but not for maintenance of hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis. *Nat Med*. 2004;10(3):299–304. doi: 10.1038/nm997.
45. Puyan FO, Alkan S. The Progress of Next Generation Sequencing in the Assessment of Myeloid Malignancies. *Balkan Med J*. 2019;36(2):78–87. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2018.2018.1195.
46. Мисюрин А.В. Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза острых миелоидных лейкозов. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(2):227–34. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-227-234. [Misyurin A.V. Cytogenetic and Molecular Genetic Prognostic Factors of Acute Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(2):227–34. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-227-234. (In Russ)]
47. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелолифферативных новообразований. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(3):314–25. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325. [Melikyan A.L., Subortseva I.N. Biology of Myeloproliferative Malignancies. *Clinical oncohematology*. 2016;9(3):314–25. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325. (In Russ)]
48. De Fromental CC, Soussi T. TP53 tumor suppressor gene: a model for investigating human mutagenesis. *Genes Chromosomes Cancer*. 1992;4(1):1–15. doi: 10.1002/gcc.2870040102.
49. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1189–99. doi: 10.1056/NEJMoa1716869.
50. Mitani K, Nagata Y, Sasaki K, et al. Somatic mosaicism in chronic myeloid leukemia in remission. *Blood*. 2016;128(24):2863–6. doi: 10.1182/blood-2016-06-723494.
51. Mologni L, Piazza R, Khandelwal P, et al. Somatic mutations identified at diagnosis by exome sequencing can predict response to imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) patients. *Am J Hematol*. 2017;92(10):E623–5. doi: 10.1002/ajh.24865.
52. Togasaki E, Takeda J, Yoshida K, et al. Frequent somatic mutations in epigenetic regulators in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2017;7(4):e559. doi: 10.1038/bcj.2017.36.
53. Schmidt M, Rinke J, Schafer V, et al. Molecular-defined clonal evolution in patients with chronic myeloid leukemia independent of the BCR-ABL status. *Leukemia*. 2014;28(12):2292–9. doi: 10.1038/leu.2014.272.

54. Kim TH, Tyndel MS, Kim HJ, et al. Spectrum of somatic mutation dynamics in chronic myeloid leukemia following tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2017;129(1):38–47. doi: 10.1182/blood-2016-04-708560.
55. Nteliopoulos G, Bazeos A, Claudianni S, et al. Somatic variants in epigenetic modifiers can predict failure of response to imatinib but not to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2019;104(12):2400. doi: 10.3324/haematol.2018.200220.
56. Awad SA, Kankainen M, Ojala T, et al. Mutation accumulation in cancer genes relates to nonoptimal outcome in chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020;4(3):546. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000943.
57. Branford S, Wang P, Yeung DT, et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood*. 2018;132(9):948–61. doi: 10.1182/blood-2018-02-832253.
58. Soverini S, De Benedittis C, Mancini M, Martinelli G. Mutations in the BCR-ABL1 Kinase Domain and Elsewhere in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(Suppl):S120–8. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.035.
59. Sondka Z, Bamford S, Cole CG, et al. The COSMIC Cancer Gene Census: describing genetic dysfunction across all human cancers. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(11):696. doi: 10.1038/s41568-018-0060-1.
60. Phan CL, Megat Baharuddin PJB, Chin LP, et al. Amplification of BCR-ABL and t(3;21) in a patient with blast crisis of chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;180(1):60–4. doi: 10.1016/j.cancer-cycto.2007.09.014.
61. CML-1: Understanding the clonal hierarchy in Chronic Myeloid Leukemia to help improve patient outcomes – HARMONY Alliance. Available from: <https://www.harmony-alliance.eu/projects/research-project/cml-understanding-the-clonal-hierarchy-in-chronic-myeloid-leukemia-to-help-improve-patient-outcomes-1655723411> (accessed 18.07.2024).
62. Branford S, Fernandes A, Shahrin NH, et al. Beyond BCR::ABL1-The Role of Genomic Analyses in the Management of CML. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(1):e237335. doi: 10.6004/jncncn.2023.7335.
63. Churchman ML, Low J, Qu C, et al. Efficacy of Retinoids in IKZF1-Mutated BCR-ABL1 Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 2015;28(3):343–56. doi: 10.1016/j.ccell.2015.07.016.
64. Adnan Awad S, Dufva O, Ianevski A, et al. RUNX1 mutations in blast-phase chronic myeloid leukemia associate with distinct phenotypes, transcriptional profiles, and drug responses. *Leukemia*. 2021;35(4):1087–99. doi: 10.1038/s41375-020-01011-5.
65. Mill CP, Fiskus W, DiNardo CD, et al. Effective therapy for AML with RUNX1 mutation by cotreatment with inhibitors of protein translation and BCL2. *Blood*. 2022;139(6):907–21. doi: 10.1182/blood.2021013156.
66. Nicolini FE, Khoury HJ, Akard L, et al. Omacetaxine mepesuccinate for patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to two or more tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2013;98(7):e78–e79. doi: 10.3324/haematol.2012.083006.
67. Cortes JE, Nicolini FE, Wetzler M, et al. Subcutaneous omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors including imatinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(5):584–91. doi: 10.1016/j.clml.2013.03.020.
68. Wang L, Birch NW, Zhao Z, et al. Epigenetic targeted therapy of stabilized BAP1 in ASXL1 gain-of-function mutated leukemia. *Nat Cancer*. 2021;2(5):515–26. doi: 10.1038/s43018-021-00199-4.
69. Yang H, Kurtenbach S, Guo Y, et al. Gain of function of ASXL1 truncating protein in the pathogenesis of myeloid malignancies. *Blood*. 2018;131(3):328–41. doi: 10.1182/blood-2017-06-789669.
70. Roche-Lestienne C, Marceau A, Labis E, et al. Mutation analysis of TET2, IDH1, IDH2 and ASXL1 in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011;25(10):1661–4. doi: 10.1038/leu.2011.139.
71. Ernst T, Busch M, Rinke J, et al. Frequent ASXL1 mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2018;32(9):2046–9. doi: 10.1038/s41375-018-0157-2.
72. Адильгереева Э.П., Никитин А.Г., Жегло Д.Г. и др. Молекулярно-генетические предикторы первичной резистентности хронического миелоидного лейкоза к терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Вестник гематологии*. 2021;17(2):45–46. [Adilgerееva E.P., Nikitin A.G., Zheglo D.G., et al. Molecular genetic predictors of primary resistance of chronic myeloid leukemia to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Vestnik gematologii*. 2021;17(2):45–46. (In Russ)]
73. Shanmuganathan N, Wadham C, Shahrin N, et al. Impact of additional genetic abnormalities at diagnosis of chronic myeloid leukemia for first-line imatinib-treated patients receiving proactive treatment intervention. *Haematologica*. 2023;108(9):2380–95. doi: 10.3324/haematol.2022.282184.
74. Schonfeld L, Rinke J, Hinze A, et al. ASXL1 mutations predict inferior molecular response to nilotinib treatment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2022;36(9):2242. doi: 10.1038/s41375-022-01648-4.
75. Kim T, Zackova D, Jeziskova I, et al. Somatic mutations in myeloid transcription factors and in activated signaling pathway, but not in epigenetic modifier pathway, predict the risk of treatment failure and progression to advanced phase in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2022;140(51):812–4. doi: 10.1182/blood-2022-162676.
76. Corm S, Biggio V, Roche-Lestienne C, et al. Coexistence of AML1/RUNX1 and BCR-ABL point mutations in an imatinib-resistant form of CML. *Leukemia*. 2005;19(11):1991–2. doi: 10.1038/sj.leu.2403931.
77. Roehle-Lestienne C, Deluche L, Corm S, et al. RUNX1 DNA-binding mutations and RUNX1-PRDM16 cryptic fusions in BCR-ABL+ leukemias are frequently associated with secondary trisomy 21 and may contribute to clonal evolution and imatinib resistance. *Blood*. 2008;111(7):3735–41. doi: 10.1182/blood-2007-07-102533.
78. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2006;12(24):7374–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1516.
79. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood*. 2007;109(8):3207–13. doi: 10.1182/blood-2006-09-046888.
80. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*. 2009;114(27):5426–35. doi: 10.1182/blood-2009-08-215939.
81. Ahuja H, Bar-Eli M, Arlin Z, et al. The spectrum of molecular alterations in the evolution of chronic myelocytic leukemia. *J Clin Invest*. 1991;87(6):2042. doi: 10.1172/JCI115234.
82. Feinstein E, Cimino G, Gale RP, et al. p53 in chronic myelogenous leukemia in acute phase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(14):6293–7. doi: 10.1073/pnas.88.14.6293.
83. Mullighan CG, Miller CB, Radtke I, et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature*. 2008;453(7191):110–4. doi: 10.1038/nature06866.
84. Ochi Y, Yoshida K, Huang YJ, et al. Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia. *Nat Commun*. 2021;12(1):2833. doi: 10.1038/s41467-021-23097-w.
85. Grossmann V, Kohlmann A, Zenger M, et al. A deep-sequencing study of chronic myeloid leukemia patients in blast crisis (BC-CML) detects mutations in 76.9% of cases. *Leukemia*. 2011;25(3):557–60. doi: 10.1038/leu.2010.298.
86. Zhang SJ, Ma LY, Huang QH, et al. Gain-of-function mutation of GATA-2 in acute myeloid transformation of chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(6):2076–81. doi: 10.1073/pnas.0711824105.
87. Meyer C, Burmeister T, Groger D, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia*. 2018;32(2):273–84. doi: 10.1038/leu.2017.213.
88. Salem A, Loghavi S, Tang G, et al. Myeloid neoplasms with concurrent BCR-ABL1 and CBFB rearrangements: A series of 10 cases of a clinically aggressive neoplasm. *Am J Hematol*. 2017;92(6):520. doi: 10.1002/ajh.24710.
89. Кузьмина Е.А., Бидерман Б.В., Челышева Е.Ю. и др. Определение соматических мутаций генов у больных хроническим миелолейкозом. *Гематология и трансфузиология*. 2024;69(S2):118. [Kuzmina E.A., Biderman B.V., Chelysheva E.Yu., et al. Determination of somatic mutations in genes of chronic myeloid leukemia patients. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2024;69(S2):118. (In Russ)]
90. Ko TK, Javed A, Lee KL, et al. An integrative model of pathway convergence in genetically heterogeneous blast crisis chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(26):2337–53. doi: 10.1182/blood.2020004834.
91. Magistrini V, Mauri M, D'Aliberti D, et al. De novo UBE2A mutations are recurrently acquired during chronic myeloid leukemia progression and interfere with myeloid differentiation pathways. *Haematologica*. 2019;104(9):1789. doi: 10.3324/haematol.2017.179937.