

УДК 616.155.392:575-056.7

І. С. Дягіль✉, Д. А. Бази́ка, І. В. Кіреєва, В. В. Панченко, Л. М. Зварич, Л. А. Сивак,
В. В. Шолойко

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Іллєнка, 53, м. Київ, 04050, Україна

МУТАЦІЙНИЙ СТАТУС ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Актуальність: застосування таргетної терапії хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) – інгібіторів тирозинкінази (ІТК) – дозволило досягти значного успіху в лікуванні пацієнтів з ХМЛ. Тривалість життя пацієнтів із вперше діагностованою ХМЛ майже відповідає популяційним показникам. Значна частка пацієнтів на терапії ІТК досягають стабільної і тривалої ремісії та через два і більше років можливе безпечне припинення терапії. Збільшення тривалості життя пацієнтів сприяло підвищенню ризику формування резистентності до терапії, що значною мірою пов'язано з мутаціями в кіназному домені гена *BCR::ABL1*, які мають визначальне клінічне значення.

Метою даної статті є оцінка ролі мутаційного статусу кіназного домену гена *BCR::ABL1* та інших соматичних мутацій у пацієнтів з ХМЛ у розвитку резистентності до інгібіторів тирозинкінази та вплив мутацій на ефективність лікування за даними літератури.

Джерела даних. Для роботи використано публікації за 2015–2025 рр., відібрані з баз даних PubMed, Scopus і профільних наукових журналів за ключовими словами (хронічна мієлоїдна лейкемія, *BCR::ABL1*, інгібітори тирозинкінази (ІТК), мутація *T315I*, резистентність до ІТК, мутаційний статус, іматиніб, дазатиніб, нілотиніб, понатиніб, асцимініб).

Вибір досліджень. Після перегляду повних текстів статей для подальшого аналізу відібрано ті, які безпосередньо стосувались мутаційного статусу при ХМЛ, а також деяких загальних аспектів ХМЛ (патогенез, клінічний перебіг, діагностика, лікування).

Результати: аналіз продемонстрував високу поширеність клінічно значущих мутацій, зокрема *T315I*, що зумовлюють резистентність до ІТК. Наявні дані свідчать, що ІТК III–IV покоління, зокрема понатиніб, а також новий алостеричний інгібітор асцимініб, мають значний потенціал у лікуванні пацієнтів із резистентними формами ХМЛ, включаючи носіїв мутації *T315I*. Існують випадки складних мутацій, які залишаються серйозною терапевтичною проблемою. Для ефективної боротьби з резистентним клоном необхідно визначати мутаційний статус та підбирати терапію відповідно до чутливості клону.

Висновки. Персоналізований підхід з урахуванням мутаційного профілю *BCR::ABL1* є ключовим для оптимізації терапевтичних стратегій при ХМЛ. Подальші дослідження необхідні для більш чіткого визначення механізмів резистентності та оптимальної послідовності застосування доступних ІТК у клінічній практиці.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, *BCR::ABL1*, інгібітори тирозинкінази (ІТК), мутація *T315I*, резистентність до ІТК, мутаційний статус, іматиніб, дазатиніб, нілотиніб, понатиніб, асцимініб.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2025. Вип. 30. С. 18–31. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-18-31

✉ Дягіль Ірина Сергіївна, e-mail: leuk@ukr.net

I. S. Dyagil✉, D. A. Bazyka, I. V. Kirieieva, V. V. Panchenko, L. M. Zvarich, L. A. Syvak, V. V. Sholoiko

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yuriia Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

MUTATIONAL STATUS AND TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Background. The use of targeted therapy for chronic myeloid leukemia (CML) – tyrosine kinase inhibitors (TKIs) – has led to significant success in the treatment of patients with CML. The life expectancy of patients with newly diagnosed CML is almost equal to that of the general population. A significant proportion of patients on TKI therapy achieve stable and long-term remission, and after two or more years, it is possible to safely discontinue therapy. The increase in patient life expectancy has contributed to an increased risk of developing resistance to therapy, which is largely associated with mutations in the kinase domain of the *BCR::ABL1* gene, which are of decisive clinical importance.

The **objective** of this article is to evaluate the role of the mutation status of the kinase domain of the *BCR::ABL1* gene and other somatic mutations in patients with CML in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors and the impact of mutations on treatment efficacy based on literature data.

Data sources. The study used publications from 2015–2025, selected from the PubMed and Scopus databases and specialized scientific journals using the keywords (chronic myeloid leukemia, *BCR::ABL1*, tyrosine kinase inhibitors (TKIs), *T315I* mutation, TKI resistance, mutation status, imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, asciminib).

Study selection. After reviewing the full texts of the articles, those that directly addressed the mutation status in CML, as well as some general aspects of CML (pathogenesis, clinical course, diagnosis, treatment), were selected for further analysis.

Results. The analysis demonstrated a high prevalence of clinically significant mutations, particularly *T315I*, which cause resistance to TKIs. The available data indicate that third- and fourth-generation TKIs, in particular ponatinib, as well as the new allosteric inhibitor asciminib, have significant potential in the treatment of patients with resistant forms of CML, including carriers of the *T315I* mutation. There are cases of compound mutations that remain a serious therapeutic challenge. To effectively combat resistant clones, it is necessary to determine the mutation status and select therapy according to the sensitivity of the clone.

Conclusions. A personalized approach that takes into account the *BCR::ABL1* mutation profile is key to optimizing therapeutic strategies for CML. Further research is needed to more clearly define the mechanisms of resistance and the optimal sequence of use of available TKIs in clinical practice.

Key words: chronicmyeloidleukemia; *BCR::ABL1*; tyrosine kinase inhibitors (TKIs); *T315I* mutation; TKI resistance; mutation status; imatinib; dasatinib; nilotinib; ponatinib; asciminib.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2025;30:18-31. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-18-31

ВСТУП

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) становить 15 % випадків від усіх лейкемій, частіше зустрічається у чоловіків. Частота ХМЛ зростає з віком: 0,2 випадки на 100 000 населення для людей віком до 20 років та 10 випадків на 100 000 населення у людей 80 років. За даними досліджень, розвиток ХМЛ не пов'язаний з сімейною схильністю [1].

Перебіг ХМЛ має три фази: хронічна фаза, фаза акселерації та бластний криз [2, 3]. Лікування ХМЛ може мати декілька цілей: досягнення гематологічної, цитогенетичної, молекулярної відповіді, досяг-

INTRODUCTION

Chronic myeloid leukemia (CML) accounts for approximately 15 % of all leukemias and is more common in men. The incidence of CML increases with age: 0,2 cases per 100,000 population in individuals under 20 years and up to 10 cases per 100,000 in those aged 80 years. According to studies, the development of CML is not associated with familial predisposition [1].

The clinical course of CML includes three phases: the chronic phase, the accelerated phase, and blast crisis [2, 3]. Treatment of CML may pursue

✉ Iryna S. Dyagil, e-mail: leuk@ukr.net

нення ремісії без лікування і збільшення тривалості життя шляхом відтермінування настання бластного кризу [1].

Ключовою точкою у розвитку ХМЛ є утворення гена злиття *BCR::ABL1* внаслідок транслокації t(9;22). У здорових індивідів ген *ABL1* розташований на довгому плечі 9 хромосоми (q9), *BCR* — на довгому плечі 22-ї хромосоми (q22). В результаті транслокації утворюється філадельфійська (Ph) хромосома — укорочена 22-га хромосома [1, 4]. Продуктом *BCR::ABL1* є тирозинкінази, найчастіше p210, рідше p190 та p230, назва яких походить від молекулярної маси синтезованих білків. Ці білки на відміну від продуктів гена *ABL1* у здорових індивідів знаходяться в цитоплазмі, а не в ядрі, що робить їх доступнішими для контакту з молекулами всередині клітини. Тирозинкіназа бере участь в регуляції мітозу, посилює проліферацію клітин, інгібує апоптоз і порушує адгезію клональних клітин [1].

Структура продуктів експресії *BCR::ABL1* складається з регуляторного та кіназного доменів [5]. Важливою точкою прикладання є кіназний домен — ділянка тирозинкінази, відповідальна за фосфорилування. У кіназному домені виділяють N-домен, C-домен та АТФ-зв'язувальний сайт між ними. Активаційна петля забезпечує конформаційні зміни, що впливають на активний / неактивний стан тирозинкінази [6, 7].

Кіназний домен продукту експресії *BCR::ABL1* є основною мішенню для інгібіторів тирозинкінази (ІТК) — таргетної терапії хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ). З появою ІТК у 2001 році, виживаність пацієнтів значно зросла: тривалість життя пацієнтів із вперше діагностованою ХМЛ майже відповідає популяційним показникам [2, 8]. Однак з'явилась проблема резистентності до ІТК, яка спостерігається у 15–20 % пацієнтів на першій лінії терапії і до 50 % на наступних [2]. Однією з причин резистентності є поява мутацій. Особливе місце посідають мутації гена *BCR::ABL1*, щодо яких розроблені стратегії вибору подальших ліній терапії.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити роль мутаційного статусу кіназного домену гена *BCR::ABL1* та інших соматичних мутацій у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією у розвитку резистентності до інгібіторів тирозинкінази та вплив мутацій на ефективність лікування за даними літератури.

several goals: achievement of hematologic, cytogenetic, and molecular responses; attainment of treatment-free remission; and prolongation of survival by delaying progression to blast crisis [1].

The key event in CML pathogenesis is the formation of the *BCR::ABL1* fusion gene resulting from the t(9;22) translocation. In healthy individuals, the *ABL1* gene is located on the long arm of chromosome 9 (9q), and *BCR* on the long arm of chromosome 22 (22q). The translocation produces the Philadelphia (Ph) chromosome, a shortened chromosome 22 [1, 4]. The *BCR::ABL1* product is a tyrosine kinase, most commonly p210, less frequently p190 or p230, named according to the molecular weight of the synthesized proteins. Unlike the product of the normal *ABL1* gene, which is localized in the nucleus, these proteins are found in the cytoplasm, making them more accessible for interactions within the cell. The tyrosine kinase participates in mitotic regulation, enhances cell proliferation, inhibits apoptosis, and disrupts adhesion of clonal cells [1].

The structure of *BCR::ABL1* expression products consists of regulatory and kinase domains [5]. An important point of application is the kinase domain — the tyrosine kinase region responsible for phosphorylation. The kinase domain is divided into the N-domain, C-domain, and ATP-binding site between them. The activation loop provides conformational changes that affect the active / inactive state of tyrosine kinase [6, 7].

The kinase domain of the *BCR::ABL1* expression product is the main target for tyrosine kinase inhibitors (TKIs) — targeted therapy for chronic myeloid leukemia (CML). With the advent of TKIs in 2001, patient survival has increased significantly: the life expectancy of patients with newly diagnosed CML is almost equal to that of the general population [2, 8]. However, the problem of TKI resistance has emerged, which is observed in 15–20 % of patients on first-line therapy and up to 50 % on subsequent lines [2]. One of the causes of resistance is the emergence of mutations. Of particular importance are mutations in the *BCR::ABL1* gene, for which strategies for selecting further lines of therapy have been developed.

OBJECTIVE

To evaluate the role of kinase-domain mutations of the *BCR::ABL1* gene and other somatic mutations in CML patients in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors, and to assess the impact of these mutations on treatment efficacy, based on data from the literature.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для підготовки оглядової статті проведено аналіз наукових публікацій за період 2015–2025 років. Основним джерелом інформації був електронний ресурс PubMed/NCBI, а також профільних наукових журналів. Для пошуку використовували ключові слова: «хронічна мієлоїдна лейкемія», «*BCR::ABL1*», «інгібітори тирозинкінази», «мутація *T315I*», «асцимініб» та суміжні терміни.

Були враховані як оригінальні дослідження, так і оглядові статті. Збір даних здійснювали з акцентом на поширеність мутацій, механізми резистентності та стратегії клінічного ведення пацієнтів. До аналізу не включали публікації до 2015 року, матеріали, що не стосувалися мутаційного статусу та лікування ІТК у пацієнтів з ХМЛ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Інгібітори тирозинкінази є таргетними препаратами, націленими на інгібування кіназної активності *BCR::ABL1*. Існує чотири покоління інгібіторів тирозинкінази: перше покоління представлене іматинібом, який наразі найбільш часто використовується в якості першої лінії терапії. Друге покоління – дазатинібом, нілотинібом і бозутинібом, третє покоління – понатинібом, четверте – асцимінібом [9, 10].

Виділяють 4 типи ІТК, відповідно до їхнього механізму дії: I і II типи з'єднуються з АТФ-зв'язувальною ділянкою (АТФ – аденозинтрифосфат), III і IV з'єднуються з алостеричними ділянками (табл. 1).

Таблиця 1

Типи інгібіторів тирозинкінази за механізмом дії [11, 12]

Table 1

Types of TKIs by mechanism of action [11, 12]

Типи ІТК TKI type	Представники Examples	Механізм дії / Mechanism of action
I	Дазатиніб, бозутиніб Dasatinib, bosutinib	Приєднуються до АТФ-зв'язувальної ділянки, конформація кінази типу DFG-in ¹ Bind to the ATP-binding site; kinase conformation DFG-in ¹ (active)
II	Іматиніб, нілотиніб, понатиніб Imatinib, nilotinib, ponatinib	Приєднуються до АТФ-зв'язувальної ділянки, конформація кінази типу DFG-out ² Bind to ATP-binding site; kinase conformation DFG-out ² (inactive)
III	Траметиніб, кобіметиніб Trametinib, cobimetinib	Алостеричні інгібітори. Приєднуються до алостеричної ділянки поблизу АТФ-зв'язувальної ділянки Allosteric inhibitors; bind to allosteric site near the ATP-binding site
IV	Асцимініб Asciminib	Алостеричний інгібітор. Приєднується до алостеричної ділянки, віддаленої від АТФ-зв'язувального сайту Allosteric inhibitor; binds to an allosteric site distinct from the ATP-binding site

Примітки. ¹DFG – Asp-Phe-Gly послідовність (мотив) в активаційній петлі каталітичного домену тирозинкінази. DFG-in – аспартат в мотиві Asp-Phe-Gly звернений всередину активаційної петлі – тирозинкіназа має активну конформацію. ІТК II типу зв'язуються з активним сайтом в конформації DFG-in, конкурують з АТФ, блокуючи фосфорилювання. ²DFG-out – аспартат звернений назовні активаційної петлі – тирозинкіназа має неактивну конформацію; ІТК зв'язуються з тирозинкіназою в DFG-out конформації, закріплюючи стан інактивації.

Notes. ¹DFG – Asp-Phe-Gly sequence (motif) in the activation loop of the catalytic domain of tyrosine kinase. DFG-in – aspartate in the Asp-Phe-Gly motif faces the inside of the activation loop – tyrosine kinase has an active conformation. Type II TKIs bind to the active site in the DFG-in conformation, competing with ATP and blocking phosphorylation.

²DFG-out – aspartate facing outward from the activation loop – tyrosine kinase has an inactive conformation; TKIs bind to tyrosine kinase in the DFG-out conformation, locking in the inactivated state.

ІТК першого та другого типів діють шляхом конкурентного блокування АТФ-зв'язувальної ділянки *BCR::ABL1*, пригнічуючи його активність. ІТК третього типу зв'язуються з алостеричною ділянкою, розташованою поблизу АТФ-зв'язувального сайту, що дозволяє долати резистентність до попередніх поколінь. Асцимініб — представник IV типу ІТК, який має унікальний механізм дії [11].

Асцимініб — це алостеричний інгібітор, який діє на міристоїльну кишеню у С-доміні [11, 13–15]. У здорових індивідів ця кишеня з'єднується з міристоїльованим пептидом N-кінцевого фрагмента тирозинкінази, після чого відбувається її конформація та інактивація. За наявності *BCR::ABL1*, у пацієнтів відсутній інгібуючий тирозинкіназу пептид. Асцимініб зв'язується з міристоїльною кишенею, відновлюючи конформацію низької активності тирозинкінази. Такий механізм забезпечує інактивацію тирозинкінази без взаємодії з АТФ-зв'язувальним сайтом. Ця особливість робить можливим застосування асцимінібу у пацієнтів з резистентністю або непереносимістю до ІТК першого та другого поколінь, а також дозволяє розглядати його як терапію першої лінії [11, 15–18].

Резистентність виникає за наявності мутацій у С-доміні поряд з міристоїльною кишенею чи в ній, зменшуючи афінність С-доміну до асцимінібу або змінюючи конформаційні можливості тирозинкінази. Високу резистентність до асцимінібу спричиняють *M244V* (N-доміні), *L248V*, *F317L* мутації, абсолютна резистентність до асцимінібу спостерігається при *A337V* (С-доміні) та *F359V* мутаціях. Оскільки асцимініб має інший механізм дії, ніж інші ІТК, при резистентних мутаціях можливе застосування ІТК другого та третього поколінь [19].

Актуальною є проблема резистентності до ІТК. Первинна резистентність розвивається у 5–10 % пацієнтів, вторинна — у 20–30 % [20]. Однією з причин резистентності є точкові мутації в гені *BCR::ABL1*: найбільш частою у випадку вторинної резистентності є мутація в Abl-кіназному доміні (Abl-KD) — 60 % випадків [20].

Виділяють одиничні, складні та поліклональні мутації. Складні мутації виникають у разі поєднання двох і більше мутацій в одній молекулі *BCR::ABL1* — вони спричиняють більшу резистентність до ІТК, ніж одиничні. Поліклональні мутації характеризуються наявністю кількох мutowаних клонів [21].

Мутації в гені *BCR::ABL1* є клінічно найбільш значущими — їхній вплив на чутливість до ІТК кра-

First- and second-generation TKIs act by competitive blockade of the ATP-binding site of *BCR::ABL1*, suppressing its activity. Third-type TKIs bind to an allosteric site close to the ATP-binding site, potentially overcoming resistance seen with earlier generations. Asciminib, the representative of type IV TKIs, has a unique mechanism of action [11].

Asciminib is an allosteric inhibitor that acts on the myristoyl pocket in the C-domain [11, 13–15]. In healthy individuals, this pocket binds to the myristoylated peptide of the N-terminal fragment of tyrosine kinase, followed by its conformation and inactivation. In the presence of *BCR::ABL1*, patients lack the tyrosine kinase-inhibiting peptide. Asciminib binds to the myristoyl pocket, restoring the low-activity conformation of tyrosine kinase. This mechanism ensures the inactivation of tyrosine kinase without interacting with the ATP-binding site. This feature makes it possible to use asciminib in patients with resistance or intolerance to first- and second-generation TKIs, and also allows it to be considered as a first-line therapy [11, 15–18].

Resistance occurs in the presence of mutations in the C-domain adjacent to or within the myristoyl pocket, reducing the affinity of the C-domain for asciminib or altering the conformational capabilities of tyrosine kinase. High resistance to asciminib is caused by *M244V* (N-domain), *L248V*, and *F317L* mutations, while absolute resistance to asciminib is observed with *A337V* (C-domain) and *F359V* mutations. Since asciminib has a different mechanism of action than other TKIs, second- and third-generation TKIs may be used in cases of resistant mutations [19].

TKI resistance remains a major clinical concern. Primary resistance develops in about 5–10 % of patients; secondary resistance in about 20–30 % [20]. One cause of resistance is point mutations in the kinase domain of *BCR::ABL1*. Abl-kinase domain (Abl-KD) mutations are present in ~60 % of patients with secondary resistance [20].

Mutations can be classified as single, compound, or polyclonal. Compound mutations are combinations of two or more mutations within the same *BCR::ABL1* molecule — and these confer greater resistance to TKIs than single mutations. Polyclonal mutations involve multiple mutated clones [21].

BCR::ABL1 mutations hold the greatest clinical relevance because their influence on TKI sensitivity is well described and incorporated into treatment algorithms.

ще вивчений та існують розроблені алгоритми менеджменту пацієнта відповідно до типу мутації.

Варто зазначити, що при ХМЛ існують також інші мутації та хромосомні аномалії, які мають *BCR::ABL1*-незалежні механізми, проте можливості впливу на них обмежені. Додаткові хромосомні аномалії (ACA, additional chromosomal abnormalities) поділяються на великі (зустрічаються у більш ніж 5 % пацієнтів під час прогресії захворювання: +8,+Ph, i(17q), +19, +17, +21) та малі (зустрічаються у менш ніж 5 % пацієнтів під час прогресії захворювання: ?7/7q-, 11q23, 3q26.2) [2, 22]. Наявність ACA є додатковим фактором ризику у пацієнтів з ХМЛ [2, 23]. Такі зміни геному частіше пов'язані з переходом захворювання в стадію акселерації та бластного кризу через нестабільність геному в лейкемічному клоні [24–28]. Так, менш ніж 5 % пацієнтів у хронічній фазі ХМЛ мають ACA; у фазі акселерації кількість таких пацієнтів зростає до близько 20–30 %, у бластному кризі – до понад 70 %. Проте наявність ACA можлива і до початку лікування ХМЛ, що пов'язано з низькою відповіддю на ІТК та вищим ризиком прогресування [24].

Постає питання: ACA є наслідком нестабільності геному при більш агресивному перебігу ХМЛ чи наслідком неадекватної відповіді на терапію ІТК. Виявлено, що лейкемічний клон при ХМЛ має більшу схильність до одно- та дволанцюгових розривів ДНК при дії мутагенних чинників, таких як іонізуюча радіація, хіміотерапія, активні форми кисню тощо. Водночас в таких клітинах порушені механізми репарації, що в сукупності призводить до хромосомних змін [24, 29]. Таким чином, наявність ACA свідчить про посилення геномної нестабільності та може бути сигналом до перегляду терапії, адже існує ризик формування мутацій, стійких до поточного ІТК.

Для оцінки ефективності терапії ІТК застосовується моніторинг молекулярної відповіді: кількісна оцінка гена *BCR::ABL1* у периферичній крові (ПК) чи кістковому мозку (КМ). Такий моніторинг проводиться на 3, 6 та 12-му місяцях від початку терапії [1] і в подальшому кожні 6 місяців впродовж всього періоду лікування. Порогові значення молекулярної відповіді на етапах моніторингу представлені в таблиці 2.

За даними NCCN [30], критерії молекулярної відповіді є подібними. Рівні класифікуються за кольорами: червоний (> 10 %) вказує на високий ризик резистентності, вимагаючи зміни ІТК та розгляду необхідності алогенної трансплантації стовбурових клітин (ТСК); жовтий (> 1 % – 10 %) вказує на мож-

In CML there are also other mutations and chromosomal abnormalities with *BCR::ABL1*-independent mechanisms. However, therapeutic options for them are limited. Additional chromosomal abnormalities (ACA) are divided into major (found in more than 5 % of patients during disease progression: +8, +Ph, i(17q), +19, +17, +21) and minor (found in less than 5 % of patients during disease progression: ?7/7q-, 11q23, 3q26.2), [2, 22]. The presence of ACA is an additional risk factor in patients with CML [2, 23]. Such genomic changes are more often associated with the transition of the disease to the acceleration phase and blast crisis due to genomic instability in the leukemic clone [24–28]. Thus, less than 5 % of patients in the chronic phase of CML have ACA; in the acceleration phase, the number of such patients increases to about 20–30 %, and in blast crisis – to over 70 %. However, the presence of ACA is possible even before the start of CML treatment, which is associated with a low response to TKIs and a higher risk of progression [24].

The question arises: is ACA a consequence of genome instability in a more aggressive course of CML or a consequence of an inadequate response to TKI therapy? It has been found that the leukemic clone in CML is more prone to single- and double-strand DNA breaks when exposed to mutagenic factors such as ionizing radiation, chemotherapy, reactive oxygen species, etc. At the same time, repair mechanisms are impaired in such cells, which together leads to chromosomal changes [24, 29]. Thus, the presence of ACA indicates increased genomic instability and may be a signal to review therapy, as there is a risk of mutations developing that are resistant to the current TKI.

To assess the effectiveness of TKI therapy, molecular response monitoring is used: quantitative assessment of the *BCR::ABL1* gene in peripheral blood (PB) or bone marrow (BM). Such monitoring is performed at 3, 6, and 12 months from the start of therapy [1] and subsequently every 6 months throughout the treatment period. The threshold values for molecular response at the monitoring stages are presented in Table 2.

According to the NCCN [30], the molecular response criteria are similar. Response levels are color-coded: red (>10 %) indicates high risk of resistance, requiring change of TKI and consideration of allogeneic stem cell transplantation; yellow (> 1 % – 10 %) suggests possible resist-

Таблиця 2

Критерії молекулярної відповіді на терапію інгібіторами тирозинкінази згідно з European LeukemiaNet за 2025 рік [2]

Table 2

ELN 2025 Criteria for molecular response to TKI therapy (European LeukemiaNet) [2]

Час Time	Сприятливий (низький ризик розвитку резистентності: зміна терапії не потрібна) Favorable (low risk of resistance; no change in therapy needed)	Попередження (можливий ризик розвитку резистентності: зміна терапії може знадобитися) Warning (possible risk of resistance; change in therapy may be needed)	Несприятливий (високий ризик розвитку резистентності: зміна терапії бажана) Unfavorable (high risk of resistance; change in therapy desirable)
Базовий рівень Baseline	–	Високий ризик АСА, високий ризик за шкалою ELTS High risk ACA, high ELTS score	–
3 місяці 3 months	≤ 10 %	> 10 %	> 10 %, якщо підтверджено протягом 1–3 місяців > 10 %, if confirmed over 1–3 months
6 місяців 6 months	≤ 1 %	> 1 % – 10 %	> 10 %
12 місяців 12 months	≤ 0,1 %	> 0,1 % – 1 %	> 1 %
Будь-коли Anytime	≤ 10 %	> 0,1 % – 1 % або втрата рівня ≤ 0,1 %	Втрата попередньої відповіді, резистентні мутації BCR::ABL1, високий ризик АСА Loss of previous response; resistant BCR::ABL1 mutations; high risk ACAs

ливу резистентність із розглядом необхідності заміни ІТК; помаранчевий (> 0,1 % – 1 %) допускає продовження ІТК за умови повної цитогенетичної відповіді; світло-зелений (≤ 0,1 %) та зелений (≤ 0,1 % з оптимальною відповіддю) свідчать про чутливість до ІТК, з акцентом на моніторинг і продовження терапії.

Використовують різні методи оцінки молекулярної відповіді, зокрема: секвенування за Сенгером, алель-специфічна олігонуклеотидна кількісна полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією (кЗТ-ПЛР) та секвенування нового покоління (NGS).

Секвенування за Сенгером вважалось золотим стандартом у визначенні мутаційного статусу, проте він не виявляє складні мутації та має низьку чутливість — визначає мутовані клони за умови, що їхня кількість сягає понад 20 % від загального лейкоемічного навантаження [2, 21]. Цільове NGS має більшу чутливість і виявляє мутовані клони при досягненні 0,1 % від загального лейкоемічного навантаження [2, 31–33]. Недоліком цього методу є менша доступність, тому в разі обмеження ресурсів секвенування за Сенгером все ще залишається методом вибору. Найбільш чутливим методом є алель-специфічна олігонуклеотидна кЗТ-ПЛР, однак недоліком цього методу є необхідність попереднього знання послідовності шуканих нуклеотидів (табл. 3), [2, 34].

ance with consideration of TKI change; orange (> 0,1–1 %) supports continuation of TKI provided complete cytogenetic response; light green (≤ 0,1 %) and green (≤ 0,1 % with optimal response) indicate sensitivity to TKI, warranting monitoring and continuation of therapy.

Various methods are used to assess molecular response, including Sanger sequencing, allele-specific oligonucleotide quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR), and next-generation sequencing (NGS).

Sanger sequencing was considered the gold standard for determining mutation status, but it does not detect compound mutations and has low sensitivity — it detects mutated clones only if their number exceeds 20 % of the total leukemic burden [2, 21]. Targeted NGS has higher sensitivity and detects mutated clones when they reach 0,1 % of the total leukemic burden [2, 31–33]. The disadvantage of this method is its lower availability, so when resources are limited, Sanger sequencing remains the method of choice. The most sensitive method is allele-specific oligonucleotide qRT-PCR, but the disadvantage of this method is the need for prior knowledge of the sequence of the nucleotides being sought (Table 3), [2, 34].

Таблиця 3**Переваги та недоліки методів оцінки молекулярної відповіді [2, 21]****Table 3****Advantages and disadvantages of molecular response assessment methods [2, 21]**

Показник Parameter	Секвенування за Сенгером Sanger Sequencing	NGS NGS	Алель-специфічна олігонуклеотидна кЗТ-ПЛР Allele-specific oligonucleotide qRT-PCR
Чутливість Sensitivity	20 %	0,1 %	0,001–0,1 %
Доступність Availability	Широко доступний Widely available	Меншдоступний Less available	Меншдоступний Less available
Складні мутації Compound mutations	–	+	–

Показаннями для перевірки мутаційного статусу є резистентність до ІТК (група попередження або несприятлива молекулярна відповідь за ELN / червоний, помаранчевий, жовтий рівень за NCCN [2, 30]), прогресія захворювання, вперше діагностований ХМЛ у фазі акселерації чи бластного кризу, рецидив після аlogenної ТСК у випадку, якщо мутації були виявлені до трансплантації. Варто зазначити, що у разі втрати великої молекулярної відповіді (MMR) під час ремісії, вільної від лікування, перевіряти мутаційний статус перед відновленням терапії не рекомендовано, адже мутації *BCR::ABL1* виникають на тлі прийому ІТК. З цієї ж причини не рекомендовано проводити оцінку мутаційного статусу до старту першої лінії терапії ІТК [2].

Іншим фактором ризику розвитку мутацій є вплив радіаційного опромінення. Зміни на молекулярному рівні є прикладом стохастичного ефекту радіації, за якого ризик появи мутацій зростає з підвищенням дози радіоактивного опромінення. У 2019 році дослідники з України та Німеччини разом аналізували розвиток мутацій при ХМЛ, спричинених впливом аварії на Чорнобильській атомній електростанції. У 65 % пацієнтів (13/20) при первинній діагностиці було виявлено мутації. При цьому у 7 пацієнтів були наявні дві та більше мутацій. Найчастіше зустрічались мутації в генах *BCOR*, *STAG2*, *ASXL1*, *DNMT3A*. У 54 % пацієнтів з радіаційним анамнезом розвивались складні мутації [35]. Натомість, тільки у 20 % пацієнтів з контрольної групи, які не зазнали радіаційного опромінення, було виявлено мутації. Це частково пояснює менш сприятливий перебіг і слабшу відповідь на терапію у пацієнтів, які зазнали впливу радіації [36].

Мутовані клони мають неоднакову чутливість до різних ІТК (табл.4). Найбільш несприятливою та частою є мутація *T315I*, що спричиняє резистент-

Indications for assessing mutational status include: resistance to TKIs (a «warning» or «unfavorable» molecular response according to ELN or red/orange/yellow levels in NCCN [2, 30]); disease progression; newly diagnosed CML in accelerated phase or blast crisis; relapse after allogeneic stem cell transplant if mutations were identified prior to transplant. It is worth pointing out that in the event of loss of major molecular response (MMR) during treatment-free remission, checking mutational status before resuming therapy is not recommended, since *BCR::ABL1* mutations arise under TKI exposure. For the same reason, evaluation of mutational status before starting first-line TKI therapy is not recommended [1].

Another risk factor for development of mutations is exposure to ionizing radiation. Changes at the molecular level are an example of the stochastic effect of radiation, in which the risk of mutations increases with increasing doses of radioactive exposure. In 2019, researchers from Ukraine and Germany jointly analyzed the development of mutations in CML caused by the Chernobyl Nuclear Power Plant accident. Mutations were detected in 65 % of patients (13/20) at the time of initial diagnosis. Seven patients had two or more mutations. The most common mutations were in the *BCOR*, *STAG2*, *ASXL1*, and *DNMT3A* genes. In 54 % of patients with a history of radiation exposure, compound mutations developed [35]. In contrast, only 20 % of patients in the control group who had not been exposed to radiation had mutations. This partly explains the less favorable course and weaker response to therapy in patients exposed to radiation [36].

Mutated clones have varying sensitivity to different TKIs (Table 4). The *T315I* mutation is both frequent and among the most unfavorable, causing

Таблиця 4

Рекомендовані інгібітори тирозинкінази при мутаціях *BCR::ABL1* [2, 38, 39]

Table 4

Recommended tyrosine kinase inhibitors by *BCR::ABL1* mutation [2, 38, 39]

Мутація <i>BCR::ABL1</i> <i>BCR::ABL1</i> mutation	Рекомендовані інгібітори тирозинкінази Recommended TKIs
M244V	Нілотиніб, дазатиніб, бозутиніб, понатиніб Nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib
Y253H	Дазатиніб, бозутиніб, понатиніб, асцимініб Dasatinib, bosutinib, ponatinib, asciminib
E255K/V	Дазатиніб, понатиніб, асцимініб Dasatinib, ponatinib, asciminib
V299L	Нілотиніб, понатиніб, асцимініб Nilotinib, ponatinib, asciminib
T315I	Понатиніб, асцимініб Ponatinib, asciminib
T315L	? (понатиніб неефективний, дані щодо асцимінібу обмежені) ? (ponatinib ineffective; data on asciminib limited)
T315M	? (понатиніб неефективний, дані щодо асцимінібу обмежені) ? (ponatinib ineffective; data on asciminib limited)
F317L/N/I/C, T315A	Нілотиніб, бозутиніб, понатиніб, асцимініб Nilotinib, bosutinib, ponatinib, asciminib
F359V/I/C	Дазатиніб, понатиніб Dasatinib, ponatinib
A337V/T, L340Q, A344P, A433D, G463D/S, P465S/Q, V468F, F497L, I502L/N, V506L/M	Будь-який конкурентний до АТФ ІТК Any ATP-competitive TKI

ність до іматинібу, дазатинібу та нілотинібу. В дослідженні встановлено, що мутація *T315I* наявна у 21,6 % пацієнтів, які мали незадовільну відповідь на терапію ІТК [37].

Деякі висновки щодо відповіді на терапію ІТК при мутаціях ґрунтуються на результатах досліджень, проведених *in vitro*. Це може зумовлювати невідповідності щодо наслідків терапії ІТК *in vivo* через наявність складних мутацій [38].

Складні мутації становлять виклик для лікування, адже більшість поширених складних мутацій резистентні до ІТК. В такому випадку необхідно розглядати комбінацію різних ІТК (асцимініб + понатиніб при *V299L/F317L*, *T315I/H396R*) або застосування ІТК з іншими лікарськими засобами (понатиніб + гідроксисечовина або понатиніб + паблоцикліб для складних мутацій, що включають *T315I*) [38, 40].

ВИСНОВКИ

З появою таргетних препаратів при лікуванні ХМЛ виникла проблема резистентності, зокрема внаслідок розвитку мутацій. Найбільш вивченими є мутації кіназного домену *BCR::ABL1*, розвиток яких пов'язують з прийомом ІТК. Відповідно до мутаційного статусу розроблені стратегії подальшого лікування. Од-

resistance to imatinib, dasatinib, and nilotinib. The study found that the *T315I* mutation is present in 21.6 % of patients who had an unsatisfactory response to TKI therapy [37].

Some conclusions regarding response to TKI therapy in mutational settings are based on the results of *in vitro* studies. This can lead to discrepancies with *in vivo* outcomes, especially when compound mutations are present [38].

Compound mutations are particularly challenging, since most common of them cause resistance to TKIs. In such cases, combinations of TKIs may be considered (e. g. asciminib + ponatinib for *V299L/F317L*, or *T315I/H396R*), or combining TKIs with other agents (ponatinib + hydroxyurea, or ponatinib + palbociclib for compound mutations that include *T315I*) [38, 40].

CONCLUSIONS

The introduction of targeted agents for CML treatment has highlighted the problem of therapy resistance, particularly due to mutations. The most extensively studied mutations are those of the *BCR::ABL1* kinase domain, which are associated with TKI therapy. Treatment algorithms tailored

нак існує нестача досліджень *in vivo*, особливо щодо чутливості до нових препаратів. Мало дослідженим також залишається питання щодо стратегії підбору ІТК при комплексних мутаціях. Але резистентність до ІТК, яка розвивається у частини пацієнтів з ХМЛ, потребує певних кроків до її подолання. Мутації в кіназному домені гена *BCR::ABL1* можуть формувати розвиток резистентності та ускладнювати лікування такої когорти хворих. Застосування препарату ІТК з урахуванням мутації, чутливої саме до нього, значно покращує відповідь на терапію. Ці проблеми зумовлюють необхідність подальших клінічних досліджень ефективності застосування ІТК залежно від мутаційного статусу пацієнта в рамках персоналізованого підходу.

Джерела фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Декларація використання генеративного штучного інтелекту (ШІ) та технологій із підтримкою ШІ в процесі написання роботи

Під час підготовки цієї роботи автори використували генеративний ШІ з метою уточнення формулювань та допомоги у створенні більш чітких і лаконічних висловлювань. Після використання цього інструменту автори переглянули та відредагували зміст.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Williams hematology / ed. by K. Kaushansky, M. A. Lichtman, J. T. Prchal et al. 10ed. New York : McGraw-Hill Education, 2021. 2528 p. URL: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2962§ionid=252143520>.
2. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia / J. F. Apperley, D. Milojkovic, N. C. P. Cross et al. *Leukemia*. 2025. Vol. 39. P. 1797-1813. DOI: 10.1038/s41375-025-02664-w.
3. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am. J. Hematol.* 2024. Vol. 99, no. 11. P. 2191-2212. DOI: 10.1002/ajh.27443.
4. Sicuranza A., Cavalleri A., Bernardi S. The biology of chronic myeloid leukemia: an overview of the new insights and biomarkers. *Front. Oncol.* 2025. Vol. 15. P. 1546813. DOI: 10.3389/fonc.2025.1546813.
5. Evolution of BCR/ABL gene mutation in CML is time dependent and dependent on the pressure exerted by tyrosine kinase inhibitor /

to mutational status have been developed. However, there is a lack of *in vivo* research, especially regarding sensitivity to newer agents. The strategy for selecting TKIs in the presence of compound mutations remains under-investigated. Resistance to TKIs developing in a portion of CML patients necessitates active steps to overcome it. Mutations in the kinase domain of *BCR::ABL1* gene may drive resistance and complicate treatment for this cohort of patients. Use of those TKIs to which the mutation is sensitive significantly improves therapeutic response. These challenges underline the need for further clinical studies assessing efficacy of TKIs depending on a patient's mutational status, as part of a personalized medicine approach.

Funding sources

The authors received no external funding for this work.

Conflict of interests

The authors declare they have no conflicts of interests.

Declaration of use of generative artificial intelligence (AI) or AI-supported technologies in the writing process

During preparation of this article, the author(s) used generative AI for refinement of wording and assistance in creating clearer and more concise expressions. After use of this tool, the author(s) reviewed and edited the content as needed.

REFERENCES

1. Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ, Lichtman MA, Levi M, Linch DC, editors. Williams hematology. 10e. New York: McGraw-Hill Education; 2021. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2962§ionid=252143520>.
2. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025;39:1797-1813. doi: 10.1038/s41375-025-02664-w.
3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2024; 99(11):2191-2212. doi: 10.1002/ajh.27443.
4. Sicuranza A, Cavalleri A, Bernardi S. The biology of chronic myeloid leukemia: an overview of the new insights and biomarkers. *Front Oncol.* 2025;15:1546813. doi: 10.3389/fonc.2025.1546813.
5. Vaidya S, Vundinti BR, Shanmukhaiah C, Chakrabarti P, Ghosh K. Evolution of BCR/ABL gene mutation in CML is time dependent and dependent on the pressure exerted by tyrosine kinase

- S. Vaidya, B. R. Vundinti, C. Shanmukhaiah et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, no. 1. P. e0114828. DOI: 10.1371/journal.pone.0114828.
6. Role of the α C- β 4 loop in protein kinase structure and dynamics / J. Wu, N. A. Jonniya, S. P. Hirakis et al. *eLife*. 2024. Vol. 12. P. RP91980. DOI: 10.7554/eLife.91980.
7. Structure and dynamics of the ABL1 tyrosine kinase and its important role in chronic myeloid leukemia / A. Irgit, R. Kamis, B. Sever et al. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2025. Vol. 358, no. 5. P. e70005. DOI: 10.1002/ardp.70005.
8. The evolution of the loss of life expectancy in patients with chronic myeloid leukaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989–2018 / C. Maas, D. van Klaveren, G. Ector et al. *Br. J. Haematol.* 2022. Vol. 196, no. 5. P. 1219-1224. DOI: doi: 10.1111/bjh.17989.
9. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis / C. Vener, R. Banzi, F. Ambrogi et al. *Blood Adv.* 2020. Vol. 4, no. 12. P. 2723-2735. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001329.
10. Osman A. E. G., Deininger M. W. Chronic myeloid leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev.* 2021. Vol. 49. P. 100825. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100825.
11. BCR::ABL1 kinase N-lobe mutants confer moderate to high degrees of resistance to asciminib / A. Leyte-Vidal, D. Garrido Ruiz, R. DeFilippis et al. *Blood*. 2024. Vol. 144, no. 6. P. 639-645. DOI: 10.1182/blood.2023022538.
12. Vani B. P., Aranganathan A., Tiwary P. Exploring kinase Asp-Phe-Gly (DFG) loop conformational stability with AlphaFold2-RAVE. *J. Chem. Inf. Model.* 2024. Vol. 64, no. 7. P. 2789-2797. DOI: 10.1021/acs.jcim.3c01436.
13. Asciminib in the treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase / A. Costa, E. Scalzulli, M. L. Bisegna, M. Breccia. *Future Oncol.* 2025. Vol. 21, no. 7. P. 815-831. DOI: 10.1080/14796694.2025.2464494.
14. Jain A. G., Cortes J. E. Asciminib: the tyrosine kinase inhibitor with a unique mechanism of action. *Expert Opin. Pharmacother.* 2025. Vol. 26, no. 6. P. 677-684. DOI: 10.1080/14656566.2025.2480762.
15. Manley P. W., Barys L., Cowan-Jacob S. W. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk. Res.* 2020. Vol. 98. P. 106458. DOI: 10.1016/j.leukres.2020.106458.
16. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia / A. Hochhaus, J. Wang, D. W. Kim et al. *N. Engl. J. Med.* 2024. Vol. 391, no. 10. P. 885-898. DOI: 10.1056/NEJMoa2400858.
17. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs / D. Rea, M. J. Mauro, C. Boquimpani et al. *Blood*. 2021. Vol. 138, no. 21. P. 2031-2041. DOI: 10.1182/blood.2020009984.
18. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure / T. P. Hughes, M. J. Mauro, J. E. Cortes et al. *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381, no. 24. P. 2315-2326. DOI: 10.1056/NEJMoa1902328.
- inhibitor. *PLoS One*. 2015;10(1):e0114828. doi: 10.1371/journal.pone.0114828.
6. Wu J, Jonniya NA, Hirakis SP, Olivieri C, Veglia G, Kornev AP, Taylor SS. Role of the α C- β 4 loop in protein kinase structure and dynamics. *eLife*. 2024;12:RP91980. doi: 10.7554/eLife.91980.
7. Irgit A, Kamis R, Sever B, Tuyun AF, Otsuka M, Fujita M, et al. Structure and dynamics of the abl1 tyrosine kinase and its important role in chronic myeloid leukemia. *Arch Pharm. (Weinheim)*. 2025;358(5):e70005. doi: 10.1002/ardp.70005.
8. Maas CCHM, van Klaveren D, Ector GICG, Posthuma EFM, Visser O, Westerweel PE, et al. The evolution of the loss of life expectancy in patients with chronic myeloid leukaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989–2018. *Br J Haematol*. 2022; 196(5):1219-1224. doi: 10.1111/bjh.17989.
9. Vener C, Banzi R, Ambrogi F, Ferrero A, Saglio G, Pravattoni G, Sant M. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(12):2723-2735. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001329.
10. Osman AEG, Deininger MW. Chronic myeloid leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev*. 2021;49:100825. doi: 10.1016/j.blre.2021.100825.
11. Leyte-Vidal A, Garrido Ruiz D, DeFilippis R, Leske IB, Rea D, Phan S, et al. BCR::ABL1 kinase N-lobe mutants confer moderate to high degrees of resistance to asciminib. *Blood*. 2024 Aug 8;144(6):639-645. doi: 10.1182/blood.2023022538.
12. Vani BP, Aranganathan A, Tiwary P. Exploring kinase Asp-Phe-Gly (DFG) loop conformational stability with AlphaFold2-RAVE. *J Chem Inf Model*. 2024;64(7):2789-2797. doi: 10.1021/acs.jcim.3c01436.
13. Costa A, Scalzulli E, Bisegna ML, Breccia M. Asciminib in the treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Future Oncol*. 2025;21(7):815-831. doi: 10.1080/14796694.2025.2464494.
14. Jain AG, Cortes JE. Asciminib: the tyrosine kinase inhibitor with a unique mechanism of action. *Expert Opin Pharmacother*. 2025; 26(6):677-684. doi: 10.1080/14656566.2025.2480762.
15. Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*. 2020; 98:106458. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106458.
16. Hochhaus A, Wang J, Kim DW, Kim DDH, Mayer J, Goh YT, et al. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2024;391(10):885-898. doi: 10.1056/NEJMoa2400858.
17. Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031-2041. doi: 10.1182/blood.2020009984.
18. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, Breccia M, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after

19. Breccia M. Shedding light on resistance to asciminib. *Blood*. 2024. Vol. 144, no. 6. P. 594-595. DOI: 10.1182/blood.2024024851.
20. Adnan-Awad S., Kankainen M., Mustjoki S. Mutational landscape of chronic myeloid leukemia: more than a single oncogene leukemia. *Leuk. Lymphoma*. 2021. Vol. 62, no. 9. P. 2064-2078. DOI: 10.1080/10428194.2021.1894652.
21. de Lavallade H., Kizilers A. The importance of mutational analysis in chronic myeloid leukaemia for treatment choice. *EMJ Oncol*. 2016. Vol. 4, no. 1. P. 86-95. DOI: 10.33590/emjoncol/10311536.
22. Impact of emerging ACA on survival in chronic myeloid leukemia (CML) / R. Hehlmann, M. Lauseker, A. Voskanyan et al. *Leukemia*. 2022. Vol. 36, no. 10. P. 2544-2547. DOI: 10.1038/s41375-022-01681-3.
23. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML / R. Hehlmann, A. Voskanyan, M. Lauseker et al. *Leukemia*. 2020. Vol. 34, no. 8. P. 2074-2086. DOI: 10.1038/s41375-020-0826-9.
24. Senapati J., Sasaki K. Chromosomal instability in chronic myeloid leukemia: mechanistic insights and effects. *Cancers*. 2022. Vol. 14, no. 10. P. 2533. DOI: 10.3390/cancers14102533.
25. Chronic myeloid leukemia: cytogenetics and molecular biology's part in the comprehension and management of the pathology and treatment evolution/ S. Benchikh, A. Bousfiha, A. El Hamouchiet al. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2022. Vol. 23, no. 1. Art. no. 29. DOI: 10.1186/s43042-022-00248-2.
26. Modeling global genomic instability in chronic myeloid leukemia (CML) using patient-derived induced pluripotent stem cells (iPSCs) / G. Telliam, C. Desterke, J. Imeri et al. *Cancers*. 2023. Vol. 15, no. 9. P. 2594. DOI: 10.3390/cancers15092594.
27. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression / R. E. Clark, J. F. Apperley, M. Copland, S. Cicconi. *Blood Adv.* 2021. Vol. 5, no. 5. P. 1102-1109. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003570.
28. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia / S. Branford, D. D. H. Kim, J. F. Apperley et al. *Leukemia*. 2019. Vol. 33, no. 8. P. 1835–1850. DOI: 10.1038/s41375-019-0512-y.
29. DNA damage and DNA damage response in chronic myeloid leukemia/ H. D. Popp, V. Kohl, N. Naumann et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, no. 4. P. 1177. DOI: 10.3390/ijms21041177.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myeloid leukemia. Version 1.2026. 2025. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1427> (cited 10.09.2025).
31. Branford S. Why is it critical to achieve a deep molecular response in chronic myeloid leukemia? *Haematologica*. 2020. Vol. 105, no. 12. P. 2730-2737. DOI: 10.3324/haematol.2019.240739.
32. Miura T., Yasuda S., Sato Y. A simple method to estimate the in-house limit of detection for genetic mutations with low allele frequencies in whole-exome sequencing analysis by next-generation ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315-2326. doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
19. Breccia M. Shedding light on resistance to asciminib. *Blood*. 2024;144(6):594-595. doi: 10.1182/blood.2024024851.
20. Adnan-Awad S, Kankainen M, Mustjoki S. Mutational landscape of chronic myeloid leukemia: more than a single oncogene leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(9):2064-2078. doi: 10.1080/10428194.2021.1894652.
21. de Lavallade H, Kizilers A. The importance of mutational analysis in chronic myeloid leukaemia for treatment choice. *EMJ Oncol*. 2016;4(1):86-95. doi: <https://doi.org/10.33590/emjoncol/10311536>.
22. Hehlmann R, Lauseker M, Voskanyan A, Fabarius A, Haferlach C, Hochhaus A, Sauße S. Impact of emerging ACA on survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2022;36(10):2544-2547. doi: 10.1038/s41375-022-01681-3.
23. Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M, Pfirrmann M, Kalmanti L, Rinaldetti S, et al. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. *Leukemia*. 2020;34(8):2074-2086. doi: 10.1038/s41375-020-0826-9.
24. Senapati J, Sasaki K. Chromosomal instability in chronic myeloid leukemia: mechanistic insights and effects. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2533. doi: 10.3390/cancers14102533.
25. Benchikh S, Bousfiha A, El Hamouchi A, Soro SGC, Malki A, Nassereddine S. Chronic myeloid leukemia: cytogenetics and molecular biology's part in the comprehension and management of the pathology and treatment evolution. *Egypt J Med Hum Genet*. 2022;23:29. doi: <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00248-2>.
26. Telliam G, Desterke C, Imeri J, M'kacher R, Oudrhiri N, Balducci E, et al. Modeling global genomic instability in chronic myeloid leukemia (CML) using patient-derived induced pluripotent stem cells (iPSCs). *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2594. doi: 10.3390/cancers15092594.
27. Clark RE, Apperley JF, Copland M, Cicconi S. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression. *Blood Adv*. 2021;5(4):1102-1109. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003570.
28. Branford S, Kim DDH, Apperley JF, Eide CA, Mustjoki S, Ong ST, et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(8):1835–1850. doi: 10.1038/s41375-019-0512-y.
29. Popp HD, Kohl V, Naumann N, Flach J, Brendel S, Kleiner H, et al. DNA damage and DNA damage response in chronic myeloid leukemia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1177. doi: 10.3390/ijms21041177.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2026. 2025 [Internet]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1427> (cited 10.09.2025).
31. Branford S. Why is it critical to achieve a deep molecular response in chronic myeloid leukemia? *Haematologica*. 2020;105(12):2730-2737. doi: 10.3324/haematol.2019.240739.?
32. Miura T, Yasuda S, Sato Y. A simple method to estimate the in-house limit of detection for genetic mutations with low allele fre-

- sequencing. *BMC Genom. Data*. 2021. Vol. 22, no. 1. P. 8. DOI: 10.1186/s12863-020-00956-x.
33. Next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment: clinical applications and future directions / N. Ghoreyshi, R. Heidari, A. Farhadi et al. *Discov. Oncol.* 2025. Vol. 16, no. 1. P. 578. DOI: 10.1007/s12672-025-01816-9.
34. A new highly sensitive real-time quantitative-PCR method for detection of BCR-ABL1 to monitor minimal residual disease in chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib/ H. Kitamura, Y. Tabe, T. Ai et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, no. 3. P. e0214179. DOI: 10.1371/journal.pone.0207170.
35. The impact of BCR/ABL1 independent genetic deviation in the resistance formation to therapy with tyrosine kinase inhibitors in CML patients who were exposed to ionizing radiation following of the Chernobyl accident/ I. S. Dyagil, I. V. Dmytrenko, Zh. M. Minchenko et al. In: *Thirty five years of the Chernobyl disaster: radiological and medical consequences, strategies of protection and revival: National Report of Ukraine*. Kyiv, 2022. P. 47-49. URL: https://nrcrm.gov.ua/downloads/2022/national_report_2022.pdf (дата звернення: 10.09.2025).
36. Molecular-defined clonal evolution in patients with chronic myeloid leukemia who were exposed to ionizing radiation following the Chernobyl nuclear disaster / T. Ernst, J. Rinke, J. Hagen et al. *Leukemia*. 2020. Vol. 34. P. 645-650. DOI: 10.1038/s41375-019-0679-2.
37. Kaleem B., Shahab S., Shamsi T. S. T315I - a gatekeeper point mutation and its impact on the prognosis of chronic myeloid leukemia. *Adv. Lab. Med.* 2024. Vol. 5, no. 4. P. 412-417. DOI: 10.1515/almed-2024-0069.
38. Soverini S. Resistance mutations in CML and how we approach them. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2023. Vol. 2023, no. 1. P. 469-475. DOI: 10.1182/hematology.2023000447.
39. Braun T. P., Eide C. A., Druker B. J. Response and resistance to BCR-ABL1-targeted therapies. *Cancer Cell*. 2020. Vol. 37, no. 4. P. 530-542. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.006.
40. Combining the allosteric inhibitor asciminib with ponatinib suppresses emergence of and restores efficacy against highly resistant BCR-ABL1 mutants / C. A. Eide, M. S. Zabriskie, Savage S. L. Stevens et al. *Cancer Cell*. 2019. Vol. 36, no. 4. P. 431-443.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.07.004.
- quencies in whole-exome sequencing analysis by next-generation sequencing. *BMC Genom. Data*. 2021;22(1):8. doi: 10.1186/s12863-020-00956-x.
33. Ghoreyshi N, Heidari R, Farhadi A, Chamanara M, Farahani N, Vahidi M, Behrooz J. Next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment: clinical applications and future directions. *Discov Oncol.* 2025;16(1):578. doi: 10.1007/s12672-025-01816-9.
34. Kitamura H, Tabe Y, Ai T, Tsuchiya K, Yuri M, Misawa S, et al. A new highly sensitive real-time quantitative-PCR method for detection of BCR-ABL1 to monitor minimal residual disease in chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib. *PLoS One*. 2019;14(3):e0207170. doi: 10.1371/journal.pone.0207170.
35. Dyagil IS, Dmytrenko IV, MinchenkoZhM, et al. The impact of BCR/ABL1 independent genetic deviation in the resistance formation to therapy with tyrosine kinase inhibitors in CML patients who were exposed to ionizing radiation following of the Chernobyl accident. In: *Thirty five years of the Chernobyl disaster: radiological and medical consequences, strategies of protection and revival: National Report of Ukraine*. Kyiv; 2022. p. 47-49. URL: https://nrcrm.gov.ua/downloads/2022/national_report_2022.pdf (дата звернення: 10.09.2025).
36. Ernst T, Rinke J, Hagen J, Dmytrenko I, Hochhaus A, Dyagil I. Molecular-defined clonal evolution in patients with chronic myeloid leukemia who were exposed to ionizing radiation following the Chernobyl nuclear disaster. *Leukemia*. 2020;34(2):645-650. doi: 10.1038/s41375-019-0679-2.
37. Kaleem B, Shahab S, Shamsi TS. T315I - a gatekeeper point mutation and its impact on the prognosis of chronic myeloid leukemia. *Adv Lab Med*. 2024;5(4):412-417. doi: 10.1515/almed-2024-0069.
38. Soverini S. Resistance mutations in CML and how we approach them. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):469-475. doi: 10.1182/hematology.2023000447.
39. Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Response and resistance to BCR-ABL1-targeted therapies. *Cancer Cell*. 2020;37(4):530-542. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.006.
40. Eide CA, Zabriskie MS, Savage Stevens SL, Antelope O, Vellore NA, Than H, et al. Combining the allosteric inhibitor asciminib with ponatinib suppresses emergence of and restores efficacy against highly resistant BCR-ABL1 mutants. *Cancer Cell*. 2019;36(4):431-443.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2019.08.004.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Дягіль Ірина Сергіївна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин, ННЦРМГО, м. Київ
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6643-4141>

Бази́ка Дмитрій Анатолійович, доктор медичних наук, академік НАМН України, завідувач лабораторії імунцитології відділу клінічної імунології, ННЦРМГО, м. Київ
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9982-5990>

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Iryna S. Dyagil, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation, NRCMHO, Kyiv
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6643-4141>

Dimitry A. Bazyka, Doctor of Medical Sciences, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Laboratory of Immunocytology, Department of Clinical Immunology, NRCMHO, Kyiv
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9982-5990>

Кірсєва Ірина Володимирівна, лікар-інтерн-терапевт, ННЦРМГО, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9504-3676>

Панченко В. В., молодший науковий співробітник лабораторії імуноцитології відділу клінічної імунології Інституту клінічної радіології, ННЦРМГО, м. Київ

Зварич Лілія Миколаївна, молодший науковий співробітник лабораторії імуноцитології відділу клінічної імунології Інституту клінічної радіології, ННЦРМГО, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1805-1319>

Сивак Любов Андріївна, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин, ННЦРМГО, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2261-6482>

Шолойко Валентина Василівна, науковий співробітник відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин, ННЦРМГО, м. Київ

Iryna V. Kirieieva, intern (internal diseases), NRCMHO, Kyiv

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9504-3676>

V. V. Panchenko, junior researcher, Laboratory of Immunocytology, Department of Clinical Immunology, Institute of Clinical Radiology, NRCMHO, Kyiv

Liliia M. Zvarych, junior researcher, Laboratory of Immunocytology, Department of Clinical Immunology, Institute of Clinical Radiology, NRCMHO, Kyiv

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1805-1319>

Liubov A. Syvak, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Department of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation, NRCMHO, Kyiv

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2261-6482>

Valentyna V. Sholoiko, researcher, Department of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation, NRCMHO, Kyiv

Стаття надійшла до редакції 11.07.2025

Received: 11.07.2025