

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-88-93

CC BY 4.0

Приапизм как первый симптом хронического миелолейкоза: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Татьяна Юрьевна Павлова md.pavlovaty@mail.ru

Хронический миелолейкоз – Ph-позитивное миелопролиферативное заболевание, которое обычно проявляется гиперлейкоцитозом и массивной спленомегалией. Хронический миелолейкоз редко встречается в детском и подростковом возрасте, на его долю приходится от 2 до 3 % случаев всех лейкозов. Приапизм считается редким проявлением хронического миелоидного лейкоза и представляет собой неотложную урологическую патологию, требующую своевременного лечения для предотвращения долгосрочных осложнений, в частности эректильной дисфункции. В настоящем обзоре представлены данные литературы о приапизме как первом признаке хронического миелолейкоза, а также первое в отечественной литературе описание клинического случая приапизма у пациента 9 лет с хроническим миелолейкозом.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, дети, злокачественный приапизм, ингибитор тирозинкиназ

Для цитирования: Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Приапизм как первый симптом хронического миелолейкоза: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения. Онкогематология 2022;17(4):88–93. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-88-93

Priapism as the first symptom of chronic myeloid leukemia: literature review and own clinical case report

T. Yu. Pavlova, T. T. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Tatyana Yur'evna Pavlova md.pavlovaty@mail.ru

Chronic myeloid leukemia is a Ph-positive myeloproliferative disease, which is usually manifested by hyperleukocytosis and massive splenomegaly. Chronic myeloid leukemia is rare in childhood and adolescence, it accounts for 2 to 3 % of all leukemias cases. Priapism is a rare manifestation of chronic myeloid leukemia and is an urgent urological condition that requires timely treatment to prevent long-term complications, in particular, erectile dysfunction.

This review presents the literature information about priapism as the first sign of chronic myeloid leukemia, as well as the first description in the Russian literature of a clinical case of priapism in a 9-year-old patient with chronic myeloid leukemia.

Keywords: chronic myeloid leukemia, children, malignant priapism, tyrosine kinase inhibitor

For citation: Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Priapism as the first symptom of chronic myeloid leukemia: literature review and own clinical case report. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):88–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-88-93

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) относится к группе клональных миелопролиферативных заболеваний и характеризуется неконтролируемой экспансией плюрипотентных гемопоэтических стволовых

клеток. ХМЛ был первым злокачественным новообразованием, при котором выявлена уникальная хромосомная аномалия – реципрокная транслокация между длинными плечами хромосом 9 и 22, t(9;22)(q34;q11) – филадельфийская (Ph) хромосома. В результате данной

транслокации возникает химерный онкоген *BCR-ABL* (breakpoint cluster region-abelson), кодирующий BCR-ABL тирозинкиназу, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз.

В педиатрической практике ХМЛ встречается редко – на его долю приходится до 3 % всех лейкозов у детей и подростков [1]. Известно, что количество лейкоцитов при ХМЛ у детей и подростков (медиана $224 \times 10^9/\text{л}$) [2] выше, чем у взрослых ($12\text{--}174 \times 10^9/\text{л}$) [3]. Ведущие симптомы при диагностике ХМЛ – астения (45–60 %), спленомегалия (20–30 %), снижение массы тела (15–20 %) и кровотечения (10 %) [4]. Приапизм считается редким проявлением ХМЛ и в основном обусловлен гиперлейкоцитозом и венозной обструкцией. Приапизм, возникающий на фоне любого лейкоза, – неотложная ситуация, требующая незамедлительной терапии: симптоматической, хирургической, циторедуктивной и раннего начала таргетной терапии.

Клинические особенности хронического миелолейкоза у детей

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что заболеваемость варьирует от 0,6 до 1,2 случая на 1 млн детского населения в год и увеличивается с возрастом [5, 6].

Хронический миелолейкоз у детей и подростков отличается от ХМЛ взрослых [5, 7]. Дети и подростки с ХМЛ, как правило, имеют более агрессивные признаки заболевания: большее количество лейкоцитов, больший размер селезенки, высокую частоту продвинутых стадий заболевания при постановке диагноза [5, 8], а также более высокую долю мутировавших генов-драйверов опухоли [9].

Постановка диагноза ХМЛ у детей основывается на тех же клинических рекомендациях, которые используются у взрослых [6]. Рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) включают:

- сбор анамнеза;
- физикальный осмотр с определением размеров селезенки и печени (сантиметров от края реберной дуги);
- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- биохимический анализ сыворотки крови;
- аспирационную биопсию костного мозга с последующим морфологическим исследованием;
- кариотипирование, флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) для подтверждения наличия транслокации $t(9;22)(q34;q11)$ (Ph-хромосома) и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для определения транскрипта химерного гена *BCR-ABL1*.

Цитологическое исследование ликвора у пациентов, страдающих хронической фазой ХМЛ, не требуется.

Рекомендации NCCN поддерживаются Международным комитетом Берлин–Франкфурт–Мюнстер (I-BFM) исследовательской группы по ХМЛ [10].

Как правило, первоначальные признаки ХМЛ представлены гиперлейкоцитозом, гепатоспленомегалией, а также неспецифическими симптомами, такими как лихорадка, усталость и снижение массы тела. В очень редких случаях в результате лейкостаза за счет миелолиферации развивается злокачественный приапизм (<3 %) [11]. С учетом того что приапизм как признак гематологического заболевания – редкое событие, концепция терапии заключается в оказании незамедлительной хирургической помощи и своевременном начале лечения основного заболевания.

Японской педиатрической исследовательской группой по лейкозам/лимфомам (JPLSG) были проанализированы данные 256 пациентов с диагнозом ХМЛ в возрасте до 20 лет в период с 1996 по 2011 г. [12]. Мальчиков было больше, чем девочек, практически вдвое. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 10,3 (0,9–19,8) года. Примерно 45 % пациентов были младше 10 лет. Среднее количество лейкоцитов при постановке диагноза составляло $161,7 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $3,4\text{--}903 \times 10^9/\text{л}$). У 74,9 % пациентов отмечено увеличение размера селезенки в среднем на +6 (0...+36) см из-под края реберной дуги. Лейкостаз диагностирован у 9,7 % пациентов, только у 4 (1,7 %) из них выявлено развитие злокачественного приапизма. Размер селезенки ниже левого реберного края у пациентов с лейкостазом оказался значительно больше по сравнению с таковым у пациентов без лейкостаза: 13 см против 5 см ($p < 0,01$). Доля пациентов со спленомегалией (+10 см из-под края реберной дуги) достигала 22,5 %. Медиана количества лейкоцитов у пациентов с лейкостазом была значительно выше, чем у пациентов без лейкостаза: $458,5 \times 10^9/\text{л}$ против $151,8 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$). Наименьшее количество лейкоцитов у пациентов с лейкостазом составило $239,8 \times 10^9/\text{л}$ [12].

Злокачественный приапизм

Приапизм – стойкая болезненная эрекция, которая продолжается более 4 ч и не связана с сексуальной стимуляцией. В педиатрической практике приапизм встречается достаточно редко, а наиболее распространенной его причиной в этой популяции является серповидно-клеточная анемия (67 %) [13, 14]. Частота приапизма у взрослых пациентов с лейкозом составляет около 1–5 %, в педиатрической практике это осложнение встречается реже [13, 15].

Злокачественный приапизм при ХМЛ обусловлен инвазией лейкоэмическими клетками кавернозных синусов и венозной системы и относится к ишемическому типу. Это явление связано с агрегацией лейкоэмических клеток в кавернозных телах и дорсальных венах полового члена. Еще одним возможным механизмом развития злокачественного приапизма при ХМЛ может быть механическое сдавление брюшных вен за счет гиперспленомегалии. Также причиной злокачественного приапизма может быть инфильтрация крестцовых нервов

бластными клетками или вовлечение центральной нервной системы в опухолевый процесс [13, 16].

Терапия хронического миелолейкоза

Появление ингибиторов тирозинкиназ (ТКИ) за последние 2 десятилетия изменило терапевтическую тактику при ХМЛ, что позволило достичь ожидаемой продолжительности жизни у взрослых пациентов с ХМЛ, равной таковой в общей популяции [17]. Лечение ТКИ 1-го поколения иматиниба мезилатом улучшило результаты терапии ХМЛ и у детей [18–20]. ТКИ 2-го поколения, такие как дазатиниб и нилотиниб, были одобрены соответственно в 2017 и 2018 гг. в качестве 1-й линии терапии у детей, но на практике данные препараты используются при неэффективности и/или непереносимости иматиниба мезилата, что встречается достаточно редко. В настоящее время проводятся клинические исследования по оценке эффективности и переносимости ТКИ 3-го поколения понатиниба у детей [21]. Следовательно, существование 3 поколений ТКИ и высокая их эффективность существенно сократили показания к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при ХМЛ.

В настоящее время в реальной клинической практике в качестве 1-й линии лечения взрослых пациентов доступны следующие препараты ТКИ: иматиниба мезилат, дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб. В дополнение к иматиниба мезилату, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2003 г., ТКИ 2-го поколения дазатиниб и нилотиниб были одобрены также для лечения детей в качестве препаратов 1-й линии [22]. В настоящее время в педиатрической практике лечения ХМЛ имеется больше опыта в отношении эффективности, токсичности и сопутствующих осложнений иматиниба мезилата, чем других ТКИ [18–20]. При терапии иматиниба мезилатом 10-летняя общая выживаемость детей с ХМЛ составляет 97 %, выживаемость без прогрессирования заболевания – 91,4 % [23]. Иматиниба мезилат и дазатиниб назначаются 1 раз в день и могут приниматься во время еды, тогда как нилотиниб – 2 раза в день за 2 ч до и через 1 ч после еды (см. таблицу). Эти рекомендации по применению затрудняют использование нилотиниба для пациентов младшей возрастной группы.

Дозу ТКИ следует корректировать с учетом площади поверхности тела, но не следует превышать максимально допустимую дозу [24]. В рандомизированных исследованиях у взрослых пациентов применение ТКИ 2-го поколения способствовало достижению более быстрого и глубокого молекулярного ответа, чем использование иматиниба мезилата, хотя преимуществ в показателях общей выживаемости не наблюдалось [25, 26]. Ни в одном рандомизированном исследовании иматиниба мезилат не сравнивался с препаратами

2-го поколения у пациентов детского возраста, но показатели достижения молекулярного ответа при применении ТКИ 2-го поколения оказались сопоставимы с таковыми у взрослых [21, 22]. В ряде исследований было показано, что частота и глубина молекулярных ремиссий на 6-м и 12-м месяцах терапии оказались существенно больше при использовании препаратов 2-го поколения в 1-й линии. Тем не менее к 18-му месяцу лечения частота достижения большого молекулярного ответа при применении ТКИ 1-го и 2-го поколений оказывалась одинаковой [19, 21, 22]. В связи с более быстрой элиминацией опухолевого клона и достижением большого молекулярного ответа на фоне терапии ТКИ 2-го поколения вероятность формирования резистентных опухолевых субклонов ниже и реже отмечается трансформация ХМЛ из хронической фазы в фазу акселерации и бластного криза. Следует отметить, что ТКИ 2-го поколения более токсичны, чем иматиниба мезилат, и вызывают такое осложнение, как развитие кардиоваскулярной патологии (чаще описана у взрослых больных) [27, 28]. В ходе анализа побочных эффектов при терапии дазатинибом у детей плевральный или перикардиальный выпот оказался редким событием, тогда как чаще наблюдались гипокалиемия, диарея, повышение уровня креатинина (II–III степеней). При использовании нилотиниба у детей регистрировались увеличение уровней билирубина крови, щелочной фосфатазы и головные боли [21, 22].

Дозы ингибиторов тирозинкиназ для лечения хронического миелолейкоза у детей

Doses of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia in children

Препарат Drug	Доза Dose
Иматиниба мезилат Imatinib mesilate	340 мг/м ² /сут, максимальная доза 600 мг 340 mg/m ² /day, maximum dose 600 mg
Дазатиниб Dasatinib	60 мг/м ² /сут, максимальная доза 100 мг 60 mg/m ² /day, maximum dose 100 mg
Нилотиниб Nilotinib	460 мг/м ² /сут за 2 приема 460 mg/m ² /day for 2 doses

Ответ на терапию ТКИ определяется путем оценки клинико-гематологических показателей, Ph-хромосомы и химерного транскрипта BCR-ABL.

Полная клинико-гематологическая ремиссия – нормализация показателей периферической крови (уровень лейкоцитов не выше 10×10^9 /л, тромбоцитов – не выше 450×10^9 /л, в лейкоцитарной формуле отсутствуют миелоциты и промиелоциты, число базофилов менее 5 %) и регрессия гепатоспленомегалии. Оптимальным является ее достижение к 3-му месяцу лечения.

Полным цитогенетическим ответом считается, когда при анализе 20 метафаз, клетки с Ph-хромосомой не встречаются. Оптимальным является его достижение к 12-му месяцу терапии.

Полный молекулярный ответ — отсутствие химерного транскрипта BCR-ABL при проведении высокочувствительной ПЦР.

Большой молекулярный ответ — снижение уровня химерного транскрипта BCR-ABL в 1000 раз (на 3 log и более) по сравнению с инициальным значением до начала терапии. Оптимальным считается его достижение к 18-му месяцу лечения [24].

Первичная резистентность к ТКИ у пациентов с ХМЛ в хронической фазе встречается редко. Следовательно, рутинное тестирование на выявление типа мутации BCR-ABL не требуется для пациентов с оптимальным ответом на ТКИ. Комитет I-BFM по ХМЛ рекомендует проводить анализ на мутации только в том случае, если наблюдается неоптимальный ответ или отсутствие ответа [10].

Клинический случай

Пациент Н., 9 лет, болеет с конца февраля 2022 г., в дебюте заболевания отмечалась болезненная эрекция на протяжении 4 дней с рецидивирующим течением, не связанная с сексуальной стимуляцией, травмой или приемом лекарственных средств. В связи с этим пациент был госпитализирован в отделение неотложной помощи по месту жительства, где диагностирован приапизм и выполнено хирургическое вмешательство в объеме: спонгиозавернозное шунтирование. При обращении в стационар селезенка определялась на +6 см из-под края реберной дуги. В общем анализе крови: уровни лейкоцитов $146 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 86 г/л, тромбоцитов $860 \times 10^9/\text{л}$, миелоцитов 43 %, метамиелоцитов 27 %, палочкоядерных нейтрофилов 2 %, сегментоядерных нейтрофилов 18 %, эозинофилов 2 %, лимфоцитов 2 %, бластных клеток 6 %. С подозрением на опухолевое заболевание системы крови 18.04.2022 (через 3 нед после проведенного оперативного вмешательства) пациент поступил в отделение детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

При поступлении состояние больного тяжелое, обусловлено интоксикационным и геморрагическим синдромами, гиперлейкоцитозом и тромбоцитозом по данным общего анализа крови.

При осмотре и пальпации край печени определялся на +6 см из-под края реберной дуги, селезенки — на +12 см. Геморрагический синдром в виде кровотечения из уретры. В гемограмме (от 18.04.2022): уровни лейкоцитов $206,7 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина 82 г/л, тромбоцитов $900 \times 10^9/\text{л}$, миелоцитов 10 %, метамиелоцитов 10 %, палочкоядерных нейтрофилов 9 %, сегментоядерных нейтрофилов 66 %, лимфоцитов 1 %, моноцитов 1 %, эозинофилов 1 %, базофилов 2 %.

Данные миелограммы (от 21.04.2022): пунктат костного мозга гиперклеточный, полиморфный, бластные клетки составляли 0,8 %. Гранулоцитарный росток значительно расширен (89 %), отмечалась задержка созревания нейтрофилов на уровне миелоцитов. Красный росток редуцирован. Количество мегакариоцитов повышено.

При стандартном цитогенетическом исследовании (от 24.04.2022) обнаружена транслокация $t(9;22)(q34;q11)$, подтвержденная FISH в 95 % ядер. Методом ПЦР в режиме реального времени выявлена экспрессия химерного гена BCR-ABL1 p210. Величина нормализованного числа копий составляла 4,37 % от контрольного гена ABL. Экспрессия химерного гена BCR-ABL1 p190 не обнаружена.

На основании полученных результатов пациенту был установлен диагноз: ХМЛ, хроническая фаза. В качестве терапии был выбран ТКИ 1-го поколения иматиниба мезилат в дозе 400 мг/сут. На фоне проводимой таргетной и сопроводительной терапии, включавшей гемостатики, инфузионные растворы, заместительные трансфузии эритроцитсодержащих сред, у больного отмечена выраженная положительная динамика: в течение 4 дней терапии геморрагический синдром был купирован, в течение 13 дней лечения уровень лейкоцитов в общем анализе крови снизился до $5,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — до $720 \times 10^9/\text{л}$, регрессировала интоксикация. К 1 мес терапии нормализовались размеры печени и селезенки.

При контрольном осмотре 24.06.2022 и с учетом результатов общего анализа крови и миелограммы констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия. Планируется продолжение терапии иматиниба мезилатом с цитогенетическим и ПЦР-исследованиями костного мозга на 6, 12 и 18-й месяцы терапии.

Обсуждение

Гиперлейкоцитоз, часто отмеченный при ХМЛ, является результатом неконтролируемой пролиферации опухолевого клона и может сопровождаться лейкостазом. Клинические проявления лейкостаза — головные боли, головокружения, неврологический дефицит, снижение слуха, тромбоэмболические осложнения и др. В редких случаях возможно развитие приапизма — неотложного урологического состояния, требующего срочного оперативного вмешательства и последующего междисциплинарного лечения для профилактики эректильной дисфункции [29]. Злокачественный приапизм, связанный с лейкемической инфильтрацией, относится к ишемическому типу, возникает в результате обструкции венозной системы полового члена и характеризуется стойкой ригидностью кавернозных тел и болезненной эрекцией [30]. Для дифференциальной диагностики приапизма ишемического и неишемического типов помимо анамнеза и клинического обследования важны анализ газов кавернозной крови и цветное дуплексное

ультразвуковое исследование [30]. Первоначальная терапия данного неотложного состояния должна включать кавернозную аспирацию с ирригацией или без нее. Если приапизм сохраняется даже после аспирации крови из кавернозных тел, следует провести интракавернозную инъекцию сосудорасширяющих препаратов. Хирургическое шунтирование должно быть последним этапом, если детумесценция не достигается в течение 24–48 ч. Целью шунтирования являются установление нового венозного оттока и восстановление нормального артериального притока к кавернозным телам [30].

Заключение

Развитие приапизма при ХМЛ может быть первым симптомом этого злокачественного новообразования, и именно жалобы на длительную болезненную эрекцию могут стать причиной для обращения за медицинской помощью. В связи с этим симптоматическое хирургическое лечение данного неотложного состояния и последующая противоопухолевая терапия демонстрируют пример успешного междисциплинарного клинического взаимодействия, результатом которого явилось достижение полной клинико-гематологической ремиссии в оптимальные сроки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Horibe K., Saito A.M., Takimoto T. et al. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006–2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol* 2013;98(1):74–88. DOI: 10.1007/s12185-013-1364-2
- Millot F., Traore P., Guilhot J. et al. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics* 2005;116(1):140–3. DOI: 10.1542/peds.2004-2473
- Savage D.G., Szydlo R.M., Goldman J.M. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997;96(1):111–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.d01-1982.x
- Rowe J.M., Lichtman M.A. Hyperleukocytosis and leukostasis: Common features of childhood chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1984;63(5):1230–4.
- Hijiya N., Schultz K.R., Metzler M. et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016;127(4):392–9. DOI: 10.1182/blood-2015-06-648667
- Hijiya N., Millot F., Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):107–19. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.008
- Castagnetti F., Gugliotta G., Baccharani M. et al. GIMEMA CML Working Party. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* 2015;26(1):185–92. DOI: 10.1093/annonc/mdu490
- Millot F., Guilhot J., Suttorp M. et al. Advanced phases at diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: the experience of the international registry for chronic myeloid leukemia (CML) in children and adolescents (I-CML-Ped Study). *Blood* 2017;130:316.
- 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
- De la Fuente J., Baruchel A., Biondi A. et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol* 2014;167(1):33–47. DOI: 10.1111/bjh.12977
- Becerra-Pedraza L.C., Jiménez-Martínez L.E., Peña-Morfin I. et al. Priapism as the initial sign in hematologic disease: case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2018;43:13–7. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.12.038
- Kurosawa H., Tanizawa A., Tono C. et al. Leukostasis in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(3):406–11. DOI: 10.1002/psc.25803
- Paladino N., Roldán D., Caram M.S. Priapismo en pediatría: presentación inicial de una leucemia mieloide crónica [Priapism in pediatrics: initial presentation of chronic myeloid leukemia (In Spanish)]. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(5):e104–8. DOI: 10.1590/S0325-00752011000500016
- Fowler J.E.Jr, Koshy M., Strub M. et al. Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. *J Urol* 1991;145(1):65–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38248-4
- Chang M.W., Tang C.C., Chang S.S. Priapism – a rare presentation in chronic myeloid leukemia: case report and review of the literature. *Chang Gung Med J* 2003;26(4):288–92.
- Ponniah A., Brown C.T., Taylor P. Priapism secondary to leukemia: effective management with prompt leukapheresis. *Int J Urol* 2004;11(9):809–10. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2004.00872.x
- Bower H., Björkholm M., Dickman P.W. et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2851–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866
- Suttorp M., Schulze P., Glauche I. et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia* 2018;32(7):1657–69. DOI: 10.1038/s41375-018-0179-9
- Millot F., Baruchel A., Guilhot J. et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2827–32. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.7114
- Champagne M.A., Fu C.H., Chang M. et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):56–62. DOI: 10.1002/psc.23031
- Kodama Y., Sato A., Kato K. et al. Ponatinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia: a retrospective survey of the Japan Children's Cancer Group. *Int J Hematol* 2022;116(1):131–8. DOI: 10.1007/s12185-022-03329-5
- Zwaan C.M., Rizzari C., Mechinaud F. et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2460–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.8280
- Leung W.Y., Cheuk D.K., Cheng F.W. et al. Outcome prediction of chronic myeloid leukemia (CML) in children. *Ann Hematol* 2022;101(8):1677–88. DOI: 10.1007/s00277-022-04852-5
- Athale U., Hijiya N., Patterson B.C. et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(9):e27827. DOI: 10.1002/psc.27827
- Hochhaus A., Saglio G., Hughes T.P. et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia

- in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016;30(5):1044–54. DOI: 10.1038/leu.2016.5
26. Cortes J.E., Gambacorti-Passerini C., Deininger M.W. et al. Bosutinib *versus* imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 2018;36(3):231–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7162
27. Giles F.J., Mauro M.J., Hong F. et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia* 2013;27(6):1310–5. DOI: 10.1038/leu.2013.69
28. Douxfils J., Haguët H., Mullier F. et al. Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(5):625–32. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5932
29. Dhar J., Chhabra G., Khandelwal L. et al. Priapism as a debut presentation of chronic myeloid leukemia. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019;29(1):78–80. DOI: 10.29271/jcsp.2019.01.78
30. Montague D.K., Jarow J., Broderick G.A. et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1318–24. DOI: 10.1097/01.ju.0000087608.07371.ca

Вклад авторов

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

T.Yu. Pavlova, T.T. Valiev: study design development, review of publications on the article topic, providing materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Ю. Павлова / T.Yu. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.