

## Трудности диагностики и терапии Ph-подобных острых лимфобластных лейкозов: описание 3 клинических случаев

К.И. ЗАРУБИНА<sup>1</sup>, Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА<sup>1</sup>, Г.А. БАСХАЕВА<sup>1</sup>, А.Е. КРАСИЛЬНИКОВА<sup>1</sup>,  
О.А. ГАВРИЛИНА<sup>1</sup>, Б.В. БИДЕРМАН<sup>1</sup>, А.Б. СУДАРИКОВ<sup>1</sup>, С.Н. БОНДАРЕНКО<sup>2</sup>, Ю.О. ДАВЫДОВА<sup>1</sup>,  
И.В. ГАЛЬЦЕВА<sup>1</sup>, А.Н. СОКОЛОВ<sup>1</sup>, В.В. ТРОИЦКАЯ<sup>1</sup>, В.Г. САВЧЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

Представлено три клинических наблюдения пациентов с диагнозом В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), у которых при ожидаемом хорошем ответе на терапию по стандартному протоколу лечения В-ОЛЛ констатирована неудача лечения: рефрактерность, персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ) и прогрессирование (нарастание МОБ). Достичь ремиссии у этих больных удалось после модификации химиотерапевтического воздействия и включения в программы лечения таргетных и иммунологических препаратов.

*Ключевые слова:* Ph-подобный острый лимфобластный лейкоз, рефрактерность, ингибиторы тирозинкиназ, блинатумоаб, полнотью транс-ретиноевая кислота.

## Diagnostics and treatment challenges of Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a description of 3 clinical cases

K.I. ZARUBINA<sup>1</sup>, E.N. PAROVICHNIKOVA<sup>1</sup>, G.A. BASKHAEVA<sup>1</sup>, A.E. KRASILNIKOVA<sup>1</sup>, O.A. GAVRILINA<sup>1</sup>,  
B.V. BIDERMAN<sup>1</sup>, A.B. SUDARIKOV<sup>1</sup>, S.N. BONDARENKO<sup>2</sup>, Y.O. DAVYDOVA<sup>1</sup>, I.V. GALTSEVA<sup>1</sup>, A.N. SOKOLOV<sup>1</sup>,  
V.V. TROITSKAYA<sup>1</sup>, V.G. SAVCHENKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) is a diverse group of malignant blood disorders both with regard to the biological properties of the tumor and to therapeutic approaches. Immunophenotyping, molecular genetic techniques, whole-genome sequencing characterize B-ALL as a very diverse group for sensitivity to chemotherapy and prognosis.

We present three clinical cases of patients with B-ALL and expected good response to standard therapy, in whom standard protocol treatment failed: refractoriness, persistence of minimal residual disease (MRD), and progression (MRD increase). The remission in these patients was achieved after chemotherapy change to immunological targeted therapy.

Nowadays a unified therapeutic approach to all primary patients of the B-ALL is considered generally outdated. Great efforts are carrying out to develop molecular genetic classifications. The molecular dissection of subtypes of B-ALL goes on, and new protocols for selective treatment with targeting are clearly outlined for each subtype of B-ALL.

*Keywords:* Ph-like acute lymphoblastic leukemia, refractory, tyrosine kinase inhibitors, blinatumomab, all-trans-retinoic acid.

Алло-ТКМ – трансплантация аллогенного костного мозга  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаргатаминотрансфераза  
Ауто-ТСКК – трансплантация аутологичных стволовых клеток крови  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
БРВ – безрецидивная выживаемость  
БСВ – бессобытийная выживаемость  
ИТК – ингибиторы тирозинкиназы  
ИФТ – иммунофенотипирование  
МОБ – минимальная остаточная болезнь  
МРБ – минимальная резидуальная болезнь  
МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость  
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз  
ПР – полная ремиссия  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование  
ЦНС – центральная нервная система  
В-ОЛЛ – В-клеточные острые лимфобластные лейкозы  
ГТД – внутренние tandemные повторы  
ФАК – киназа фокальной адгезии  
FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*  
МРО – миелопероксидаза  
МТНFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

Ph-негативные В-острые лимфобластные лейкозы (В-ОЛЛ) представляют собой неоднородную группу опухолевых заболеваний системы крови из ранних предшественников В-клеток, разнообразную по чувствительности к химиотерапии и прогнозу. Химиотерапия позволяет достигнуть у большинства больных полных ремиссий (ПР), однако при высокой частоте их достижения (80–90%) пятилетняя общая выживаемость (ОВ) взрослых пациентов не превышает 40–45% [1].

Не вполне удовлетворительные результаты терапии взрослых больных связаны, в частности, с биологическими особенностями опухолевого клона. Такие хромосомные aberrации, как перестройки гена *KMT2A (MLL)*, *t(9;22)/BCR-ABL1*, *t(17;19)/TCF3-HLF*, окологлобальный кариотип (24–31-й хромосомы) и массивная гипоплоидия (32–39-й хромосомы), признаны маркерами высокого риска В-ОЛЛ и значительно чаще детектируются у взрослых больных [2].

В 2009 г. у детей описана новая группа В-ОЛЛ. Она характеризовалась профилем экспрессии генов, аналогичным Ph-позитивному ОЛЛ (*t(9;22)/BCR-ABL1*), плохим прогнозом и высоким риском развития рецидива и названа Ph-подобным ОЛЛ [3, 4].

В исследовании, включившем 1725 больных В-ОЛЛ, показано, что частота диагностики Ph-подобных ОЛЛ зависит от возраста: 10% среди детей, до 21% у подростков, достигая 27% у молодых взрослых [5]. Несмотря на наличие противоречивых данных о частоте Ph-подобных ОЛЛ среди взрослого населения (возраст  $\geq 40$  лет), согласно недавним исследованиям частота заболевания достигает 13–33% [6–10].

Примечательно, что Ph-подобным ОЛЛ чаще страдают мужчины, соотношение мужчин и женщин  $\sim 2:1$ , и это соотношение наблюдается во всех возрастных группах [5, 9]. На момент диагностики заболевания количество лейкоцитов у больных Ph-подобным ОЛЛ значимо выше, ( $>50 \cdot 10^9/\text{л}$ ), чем у больных Ph-негативными В-ОЛЛ [9].

#### Сведения об авторах:

*Паровичникова Елена Николаевна* – д.м.н., проф., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*Басхаева Галина Александровна* – аспирант, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

*Красильникова Алина Евгеньевна* – клинический ординатор отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6230-6513>

*Гаврилина Ольга Александровна* – к.м.н., врач-гематолог, с.н.с. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

*Бидерман Белла Вениаминовна* – к.б.н., с.н.с. научно-клинической лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

*Судариков Андрей Борисович* – д.б.н., зав. научно-клинической лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

*Бондаренко Сергей Николаевич* – к.м.н. доцент каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

*Давыдова Юлия Олеговна* – врач КДЛ, лаборатория иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>

*Гальцева Ирина Вадимовна* – к.м.н., зав. лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

*Соколов Андрей Николаевич* – к.м.н., с.н.с. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0003-1494-7978>

*Троцкая Вера Витальевна* – к.м.н., зав. отделением высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

*Савченко Валерий Григорьевич* – проф., академик РАН, д.м.н., директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Среди всех возрастных групп при Ph-подобном ОЛЛ значительно чаще после индукционной терапии персистирует минимальная резидуальная популяция опухолевых клеток [т.е. минимальная резидуальная болезнь (МРБ)], выше риск развития рецидива заболевания и плохие показатели ОВ по сравнению с Ph-негативными В-ОЛЛ (табл. 1) [3–5, 7–15].

Ph-подобный В-ОЛЛ – это заболевание со сложной структурой молекулярно-генетических изменений, которые включают в себя образование химерных генов, изменение числа копий генов, генные мутации, нарушение экспрессии генов, что приводит к неконтрольной активации киназной сети клетки.

Среди многочисленных генетических нарушений можно выделить наиболее часто встречающиеся изменения, приводящие к активации киназной активности. Они определяются у 91% пациентов с Ph-подобным ОЛЛ. Наиболее распространены перестройки генов *ABL1*, *ABL2*, *CRLF2*, *CSF1R*, *EPOR*, *JAK2*, *NTRK3*, *PDGFRB*, *PTK2B*, *TSLP* или мутации в генах *FLT3*, *IL7R*, *SH2B3*, *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *TYK2*, *IL2RB*, а также мутации, активирующие *RAS*-путь, в генах *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, *NF1* и *BRAF* [5]. Также более чем в 80% Ph-подобных ОЛЛ определяется одно или несколько нарушений в генах, вовлеченных в развитие В-клетки, включая *IKAROS (IKZF1)*, *E2A (TCF3)*, *EBF1*, *PAX5* и *VPREB1* [3].

Приблизительно у половины больных Ph-подобным ОЛЛ наблюдается перестройка гена подобного цитокиновому рецептору фактора 2 (*CRLF2*-cytokine receptor-like factor 2) [5]. Нарушение регуляции гена *CRLF2* осуществляется за счет 3 механизмов: 1) транслокации гена *CRLF2* в энхансер гена тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IGH/CRLF2*) [16]; 2) фокальной делеции в псевдоаутосомном регионе 1 хромосом X и Y, которая приводит к соединению с первым некодирующим экзоном гена пуринергического рецептора *P2RY8* и формированию химерного гена *P2RY8/CRLF2*; 3) реже – точечных мутаций гена *CRFL2* [16, 17]. Кроме того, перестройки гена *CRLF2* выявляются у больных с синдромом Дауна. Также прослеживается и возрастная зависимость: перестройка *P2RY8/CRLF2* ассоциирована с молодым возрастом, в то время как *IGH/CRLF2* обнаруживается чаще у пожилых пациентов [14]. У половины больных с перестройками гена *CRLF2 (IGH/CRLF2 или P2RY8/CRLF2)* определяются мутации в генах *JAK1* и *JAK2*, которые носят активирующий характер и ведут к активации *JAK-STAT* сигнального пути [5].

С мутациями в генах *JAK* с высокой частотой сочетаются делеции в генах *IKZF1 (IKAROS)* и *CDKN2A/B* [18].

В настоящее время большое число исследований посвящено изучению молекулярно-генетической характеристике Ph-подобных ОЛЛ с целью идентификации пациентов с молекулярными нарушениями, которые могут служить мишенями для таргетной терапии. Имеется ряд сообщений об эффективности ингибиторов *Vcr/Abl* тирозинкиназы, в частности иматиниба, у пациентов с рефрактерным к стандартной химиотерапии течением Ph-подобных ОЛЛ с реаранжировками генов типа *ABL* [19, 20]. Клеточные линии и человеческие лейкоэмические клетки, экспрессирующие перестроенные гены *ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*,

#### Контактная информация:

*Зарубина Ксения Игоревна* – врач-гематолог, аспирант отделения интенсивной терапии гемобластозов и депрессий кроветворения со стационаром дневного пребывания; <http://orcid.org/0000-0003-2947-6398>; e-mail: [ksenijazarubina@mail.com](mailto:ksenijazarubina@mail.com)

Таблица 1. Частота и результаты терапии Rh-подобных ОЛЛ у детей, подростков и взрослых

Исследование	Возраст, лет	Всего Rh-подобных ОЛЛ	Частота Rh-подобных ОЛЛ, %	Результаты 5-летней терапии (Rh-подобный ОЛЛ против В-ОЛЛ)
K.G. Roberts и соавт. [5]	1–15	108 из 853	13	БСВ 58% против 84% ( $p<0,001$ )
	16–20	77 из 372	21	БСВ 41% против 83% ( $p<0,001$ )
	21–39	46 из 168	27	БСВ 24% против 63% ( $p<0,001$ )
	16–20	5 из 26	19	БРВ (все возраста)
T. Herold и соавт. [7]	21–39	12 из 68	18	19% против 57% ( $p=0,001$ )
	40–55	4 из 45	9	ОВ (все возраста)
	55–84	5 из 67	7	22% против 64% ( $p=0,006$ )
N. Jain и соавт. [8]	15–39	33 из 80	42	ОВ (все возраста)
	40–84	16 из 68	24	23% против 59% ( $p=0,006$ )
	21–39	96 из 344	28	БСВ 24% против 61% ( $p<0,0001$ )
K.G. Roberts и соавт. [9]	40–59	62 из 304	20	БСВ 21% против 39% ( $p=0,0021$ )
	60–86	36 из 150	24	БСВ 8% против 33% ( $p=0,47$ )
	16–20	6 из 24	25	БСВ (все возраста)
J.M. Voer и соавт. [10]	21–39	9 из 48	19	24% против 42% (НС)
	40–71	6 из 55	11	ОВ (все возраста)
				33% против 50% (НС)
M.L. Loh и соавт. [13]	1–31	81 из 572	14	БСВ 63% против 86% ( $p<0,0001$ )

Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость, БСВ – бессобытийная выживаемость, НС – не сообщается.

Таблица 2. Киназные перестройки и ингибиторы их активности в терапии Rh-подобного ОЛЛ [24, 25]

Киназа	Тирозинкиназный ингибитор	Число генов партнеров	Гены, участвующие в перестройке
<i>ABL1</i>	Дазатиниб	14	<i>ETV6, NUP214, RCSD1, RANBP2, SNX2, ZMIZ1</i>
<i>ABL2</i>	Дазатиниб	7	<i>PAG1, RCSD1, ZC3HAV1</i>
<i>CSF1R</i>	Дазатиниб	4	<i>SSBP2</i>
<i>PDGFRB</i>	Дазатиниб	11	<i>EBF1, SSBP2, TNIP1, ZEB2</i>
<i>CRLF2</i>	<i>JAK2</i> ингибитор	30	<i>IGH, P2RY8</i>
<i>JAK2</i>	<i>JAK2</i> ингибитор	19	<i>ATF7IP, BCR, EBF1, ETV6, PAX5, PPFIBP1, SSBP2, STRN3, TERF2, TPR</i>
<i>EPOR</i>	<i>JAK2</i> ингибитор	9	<i>IGH, IGK</i>
<i>IL2RB</i>	<i>JAK1/JAK3</i> ингибитор	1	<i>MYH9</i>
<i>NTRK3</i>	Кризотиниб	1	<i>ETV6</i>
<i>PTK2B</i>	<i>FAK</i> ингибитор	1	<i>KDM6A, STAG2</i>
<i>TSLP</i>	<i>JAK2</i> ингибитор	1	<i>IQGAP2</i>
<i>TYK2</i>	<i>TYK2</i> ингибитор	1	<i>MYB</i>
<i>FLT3</i>	<i>FLT3</i> ингибитор	1	<i>ZMYM2</i>
<i>FGFR1</i>	Сорафениб/дазатиниб	1	<i>BCR</i>
<i>BLNK</i>	<i>SYK</i> или <i>MEK</i> ингибиторы	1	<i>DNTT</i>

*PDGFRB*, чувствительны *in vitro* к дазатинибу, а клетки с химерным геном *ETV6/NTRK3* – к кризотинибу [5].

Перестройки гена *JAK2* приводят к постоянной активации *JAK-STAT* сигнального пути, тогда как перестройки гена *EPOR* ведут к стабилизации экспрессии эритропоэтинового рецептора на поверхности В-клетки, вследствие чего нарушается передача сигнала от рецептора по *JAK-STAT* сигнальному пути в ответ на стимуляцию рецептора лигандом (эритропоэтином). В обоих случаях патологическая передача сигналов *JAK-STAT* может быть нейтрализована при помощи *JAK* ингибиторов, таких как руксолитиниб [21, 22].

Активность многочисленных внутриклеточных киназ (*c-CRAF*, *BRAF* и мутантную *BRAF*) и киназ, расположенных на поверхности клетки (*KIT*, *FLT3*, *RET*, *VEGFR-1*,

*VEGFR-2*, *VEGFR-3* и *PDGFR-β*), подавляет препарат сорафениб. Он активен как в отношении киназы *FLT3* дикого типа, так и в случае *ITD* мутации – внутренних tandemных повторов [23].

Таким образом, Rh-подобный ОЛЛ характеризуется многочисленными геномными изменениями (несколько классов рецепторов цитокинов и тирозинкиназ), которые активируют сигнальные пути и на которые может осуществляться целенаправленное терапевтическое воздействие ингибиторами тирозинкиназы (табл. 2).

Интересные данные получены в отношении препаратов полностью транс-ретиноевой кислоты. Показано, что ретиноиды, а также ингибиторы киназы фокальной адгезии (*FAK*) могут потенцировать активность дазатиниба в

мышинных и человеческих клеточных моделях Rh-позитивного ОЛЛ с мутациями *IKZF1* [26, 27].

Новые терапевтические перспективы открыли иммуноопосредованные стратегии лечения. Блинатумомаб – первый препарат из нового класса антител, который является биспецифическим T-клеточным рекрутером, состоящим из двух фрагментов варибельной цепи иммуноглобулина, связанных гибким линкером, одна сторона которого связывает CD3, другая CD19. Показана эффективность блинатумомаба у взрослых пациентов с рефрактерным или рецидивирующим течением ОЛЛ [28]. Существуют данные, что блинатумомаб в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) может улучшить результаты терапии больных ОЛЛ из группы высокого риска, позволяя достигать эрадикации минимальной остаточной болезни (МОБ) и минимизировать токсичность химиотерапии [21].

Далее мы приводим описание 3 клинических случаев, демонстрирующих эффективность выбранной терапии у больных Rh-подобным ОЛЛ.

#### Клиническое наблюдение 1

Пациент Б., 25 лет, госпитализирован в ФБГУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в июле 2016 г. В клиническом анализе крови определялась анемия (Hb 95 г/л), бластемия – 41%, количество лейкоцитов и тромбоцитов – в норме. Инфильтрация бластными клетками костного мозга составляла 48,8%. Данные цитохимического исследования бластных клеток: миелопероксидаза (МРО) отрицательная, α-нафтилэстераза – слабо выражена, PAS-позитивный материал в 27% бластных клеток в гранулярном виде. Опухолевые клетки экспрессировали на своей поверхности: CD45, CD34, CD38, CD58, CD19 и CD79a, что соответствовало В-I ОЛЛ. По данным стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) определен нормальный кариотип: 46, XY [20]. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) подтверждено отсутствие t(9;22) и t(4;11). При использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) в бластных клетках выявлена мутация *FLT3/ITD*. Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) исключено. При выполнении скринингового исследования на тромбофилию обнаружена гомозиготная мутация *MTHFR C677T*.

На основании полученных данных установлен диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз, В-I вариант с мутацией *FLT3/ITD*. Генетическая тромбофилия».

Из анамнеза известно, что пациент страдал псориазом в течение двух лет и на момент поступления находился в ремиссии этого заболевания. Обращали на себя внимание «сторожевые» бляшки на локтевых сгибах. Кожные покровы нормальной окраски, проявлений геморрагического синдрома не было.

На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга, выполненной при поступлении, признаков очаговых и объемных образований в головном мозге не выявлено. При ультразвуковом исследовании брюшной полости определялась умеренная гепатоспленомегалия.

Больному Б. начата терапия согласно протоколу ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov NCT01193933). Протокол состоит из двух индукционных и пяти консолидирующих курсов и построен на принципе непрерывности лечения после достижения ПР с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины цитопении.

После предфазы преднизолоном ремиссии не достигли. Индукционные курсы проводили с применением дексаметазона (10 мг/м<sup>2</sup>). На 8-, 15-й дни, согласно протоколу, вводили даунорубин в дозе 45 мг/м<sup>2</sup> и винкристин в дозе 2

мг. На 18-й день терапии (до первого введения L-аспарагиназы) появилась общемозговая симптоматика. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлен тромбоз правого поперечного и верхнего сагиттального синусов и корковых вен. Показатели общего анализа крови: л. – 0,26·10<sup>9</sup>/л, Hb – 77 г/л, тр. – 123·10<sup>9</sup>/л. В коагулограмме: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 23 с, ПТИ – 84%, фибриноген – 1,5 г/л, антитромбин III – 124%. Курс химиотерапии прервали, начата антикоагулянтная терапия гепарином, что привело к регрессии неврологической симптоматики и тромботических осложнений. Химиотерапию возобновили. Перерыв в лечении составил 9 дней. Ввиду наличия тромботических осложнений на терапии, присутствия у больного гомозиготной мутации *MTHFR* введение дексаметазона не возобновляли и L-аспарагиназу исключили из курса лечения.

После двух курсов индукционной терапии гематологическую ремиссию не достигли. На 70-й день протокола (после II фазы индукции) в миелограмме бластные клетки составляли 24%.

В связи с рефрактерностью к проводимой терапии лечение по протоколу прекратили. Начат протокол лечения рефрактерных форм ОЛЛ. В схему терапии включили блинатумомаб в виде 28-дневной непрерывной инфузии (9 мкг/сут с 1-го по 7-й день; 28 мкг/сут с 8-го по 21-й день), с 2-недельным перерывом между курсами (всего до 5 курсов) и сорафениб в связи с обнаружением мутации *FLT3/ITD* (по 400 мг перорально 2 раза в день постоянно). Гематологическую токсичность, неврологические нарушения, синдром высвобождения цитокинов, инфекционные осложнения при применении данного подхода не отмечали.

После 13 дней терапии сорафенибом у пациента появились жалобы на боли и покалывания в областях давления на подошвах и ладонях при ходьбе и поднятии тяжелых предметов. Таким образом, у больного установлена ладонно-подошвенная эритродизестезия, связанная с приемом сорафениба II степени (рис. 1, см. на цветной вклейке).

Сорафениб временно отменили, терапия блинатумомабом продолжалась. Через 7 дней после отмены сорафениба отмечено существенное клиническое улучшение в виде регресса кожных поражений до I степени (рис. 2, см. на цветной вклейке).

Через 10 дней перерыва прием сорафениба возобновлен в сниженной дозе (400 мг в день). Еще через 7 дней кожные повреждения полностью регрессировали. Прием сорафениба возобновили в полной дозе.

После одного курса блинатумомаба на фоне непрерывного приема сорафениба достигнута клинико-гематологическая и молекулярная ремиссия заболевания (методом ПЦР *FLT3/ITD* мутация не определялась), а также минимальная остаточная болезнь (МОБ) негативна (методом иммунофенотипирования – ИФТ).

Всего пациенту проведено четыре курса блинатумомаба на фоне постоянного приема сорафениба. В ПР заболевания 16.03.2017 выполнена трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) от неродственного частично совместимого донора. На сроке +6 мес констатировано отторжение трансплантата.

Учитывая отторжение трансплантата, неблагоприятный прогноз по основному заболеванию, молодой возраст больного, решено выполнить повторную трансплантацию аллогенных стволовых клеток от того же донора. 29.11.2017 выполнена вторая трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственного частично совместимого донора.

На +2 мес после алло-ТКМ (29.01.2018) – при морфологическом исследовании костного мозга – пунктат со скудным клеточным составом (бластные клетки 4,2%, эритроидный ряд 34%, мегакарициты не обнаружены). При молекулярном исследовании выявлено 100% донорское кроветворение. Учитывая гипопункцию транспланта, в настоящее время полностью отменена иммуносупрессивная терапия.

#### Клиническое наблюдение 2

Пациентка С., 26 лет, госпитализирована в ФБГУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в августе 2016 г. При обследовании в стационаре в гемограмме лейкоциты составляли  $4,3 \cdot 10^9/\text{л}$ , бластные клетки – 33%, тромбоциты –  $149 \cdot 10^9/\text{л}$ , Hb – 102 г/л. В миелограмме определялось 41,2% бластных клеток. При цитохимическом исследовании бластных клеток МРО – отрицательная,  $\alpha$ -нафтилацетатэстераза – следовая, PAS-позитивный материал в виде гранул. Иммунофенотип бластной популяции соответствовал ВП-ОЛЛ с коэкспрессией CD13+CD33+. При СЦИ в 14 метафазах выявлен клон с транслокацией t(12;17)(p11-13;q11). При FISH-исследовании в 46% ядер определялся один сигнал от локуса гена *ETV6/12p13*, что трактовалось как делеция или транслокация с делецией, t(9;22)(q34;q11) не выявлена. Мутации в генах *FLT3*, *NPM1* и *CEBPA* не выявлены. Вовлечение ЦНС исключено. По результатам ультразвукового исследования выявлены гепатомегалия и внутрибрюшная лимфаденопатия. На основании полученных данных установлен диагноз: «В-П остро лимфобластного лейкоза с коэкспрессией CD13+CD33+, t(12;17)(p11-13;q11), протекавшего с лимфаденопатией, гепатомегалией».

Пациентке начата терапия по протоколу лечения острых лимфобластных лейкозов ОЛЛ-2009. После предфазы в костном мозге бластные клетки составляли 14,4%.

После I индукционного курса терапии констатирована костномозговая и цитогенетическая ремиссия. Однако методом ИФТ количество клеток с aberrантным фенотипом сохранялось высоким – 14,49%.

После II фазы индукции (70-й день терапии) количество клеток с aberrантным фенотипом снизилось до 3,459%, а после II фазы консолидации – до 0,965%. Таким образом, сохранялась персистенция МОБ.

После III фазы консолидации отмечалось нарастание клона клеток с aberrантным иммунофенотипом до 1,36%, а при повторной пункции костного мозга через 7 дней – до 2,1%.

В рамках научно-исследовательской работы методом ПЦР в клетках костного мозга выявлены нефункциональные изоформы транскрипционного фактора *IKAROS* (несколько типов внутригенных делеций гена *IKZF1*: del4-7, del4-8, del2-7, del2-8).

Учитывая персистенцию и нарастание МРБ, решено прервать терапию по протоколу ОЛЛ-2009 и начать терапию блинатумомабом. Также, принимая во внимание данные литературы об эффективности применения полностью транс-ретиноевой кислоты в сочетании с ИТК (дазатиниб) у больных с нефункциональными изоформами транскрипционного фактора *IKAROS* [27], на консилиуме было решено к терапии блинатумомабом добавить дазатиниб (140 мг/сут *per os*) и полностью транс-ретиноевую кислоту (третиноин; 45 мг/м<sup>2</sup>/сут *per os*).

Лечение пациентка переносила удовлетворительно, однако на фоне терапии третиноином отмечались сухость кожных покровов, гиперемия кожи лица, развитие

печеночной токсичности в виде повышения аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до двух и трех норм соответственно, в связи с чем терапию третиноином решено проводить в альтернирующем режиме (3 нед приема третиноина чередовать с 3 нед перерыва).

После первого курса блинатумомаба в сочетании с дазатинибом и третиноином достигнута полная ремиссия заболевания – МРБ негативна. Всего выполнено 3 курса терапии по данной схеме. Как этап высокодозной консолидации больной выполнена трансплантация аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК). На момент последнего контакта с больной срок наблюдения составлял 7 мес после ауто-ТСКК. При контрольном обследовании в феврале 2018 г. сохраняется ПР заболевания.

#### Клиническое наблюдение 3

Пациентка С., 49 лет, госпитализирована в ФБГУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в феврале 2017 г. Данные проведенных исследований: клинический анализ крови – Hb 83 г/л, лейкопения  $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения  $52 \cdot 10^9/\text{л}$ ; морфологическое исследование костного мозга – бластные клетки 66%; морфологическое исследование ликвора – цитоз 3/3, белок 0,44 г/л; цитохимическое исследование бластных клеток – цитохимически бласты недифференцированные; СЦИ – нормальный кариотип (46, XX [20]). Вовлечение ЦНС исключено. По результатам исследований и данным ИФТ бластных клеток установлен диагноз: «Острый В-лимфобластный лейкоз, В-I вариант с коэкспрессией CD13+CD33+». По данным FISH-исследования транслокации t(9;22) и t(4;11) исключены. При выполнении молекулярного исследования выявлена мутация в гене *IKZF1* [del2-7]. Мутации *FLT3*, *CEBPA*, *NPM1* не обнаружены.

Пациентке начали терапию по протоколу лечения острых лимфобластных лейкозов ОЛЛ-2016. После предфазы в костном мозге определялось 43% бластных клеток. После 2 фаз индукционной терапии констатировано первично-резистентное течение заболевания, инфильтрация костного мозга бластными клетками составляла 28%.

Как и в предыдущем клиническом случае, учитывая тот факт, что у пациентки определена мутация *IKZF1* [del2-4], что позволило предположить Ph-подобный ОЛЛ, начата терапия блинатумомабом, дазатинибом (140 мг/сут *per os*) и полностью транс-ретиноевой кислотой (45 мг/м<sup>2</sup>/сут *per os*).

С 21.04.2017 по 23.05.2017 проведен первый курс блинатумомабом в сочетании с третиноином и дазатинибом. Во время первого введения блинатумомаба отмечалась фебрильная лихорадка, гипертензия, тахикардия, головные боли, которые купировали симптоматической терапией. Инфузию блинатумомаба прерывали на 2 ч, после чего вновь возобновили, реакций не отмечалось.

После первого курса терапии достигнута клинко-гематологическая ремиссия, и по данным ИФТ МОБ не определялась.

С 08.06.2017 по 18.07.2017 проведен второй курс блинатумомабом в сочетании с дазатинибом и третиноином.

Введение блинатумомаба вновь осложнилось фебрильной лихорадкой с ознобом, нарушением сознания, тремором, моторной афазией, тошнотой, рвотой, загрузинными и головными болями (нельзя было исключить развитие циткиновой реакции на введение блинатумомаба). С целью исключения острой патологии в экстренном порядке выполняли КТ и МРТ головного мозга. Данных за кровоизлияние, отек головного мозга не получено. Для купирова-

ния реакций проводилась терапия глюкокортикостероидами (дексаметазон от 8 до 20 мг), коррекция скорости введения препарата, временно отменяли терапию дазатинибом и третиноином.

Всего выполнено 4 курса терапии (блинатумомабом в сочетании с третиноином и дазатинибом). Во время проведения 3-го и 4-го курсов реакций на введение блинатумомаба не отмечалось. Срок наблюдения за больной 12 мес. Сохраняется полная МОБ, негативная ремиссия заболевания.

Учитывая неблагоприятный прогноз заболевания, больной 07.02.2018 выполнена алло-ТКМ от неродственного частично совместимого донора из российского регистра.

## Обсуждение

Описанные нами клинические наблюдения демонстрируют сложность диагностики и лечения Ph-подобного ОЛЛ.

В представленных нами клинических случаях у двух больных на момент диагностики заболевания количество лейкоцитов было нормальным, у третьей больной наблюдалась лейкопения. Из-за иммунофенотипических особенностей бластных клеток у двух больных отмечалась коэкпрессия миелоидных маркеров CD13 и CD33. У двух больных кариотип был нормальный, у третьей пациентки определялась  $t(12;17)(p11-13;q11)$ . При FISH-исследовании в 46% ядер от локуса гена *ETV6/12p13* определялся один сигнал. Вовлечения ЦНС не зарегистрировано ни в одном из случаев.

Всем трем больным при верификации диагноза начата терапия по стандартным протоколам ОЛЛ-2009 или ОЛЛ-2016.

В двух случаях клинико-гематологическая ремиссия не достигнута на 70-й день индукционного лечения, что позволило констатировать первичную рефрактерность. В третьем случае гематологическая ремиссия была достигнута к 36-му дню терапии, однако персистировала, а впоследствии начала нарастать МОБ. Таким образом, клиническое течение заболевания у всех трех пациентов диктовало необходимость смены и модификации терапии, а также поиск молекулярно-генетических маркеров, которые могли бы служить мишенями для таргетной терапии.

У первого описанного больного Б. еще на момент диагностики заболевания было известно о мутации *FLT3/ITD*, в связи с чем в курс реиндукционной терапии включили таргетный препарат сорафениб.

Так как у двух других пациентов при выполнении молекулярного исследования выявлены нефункциональные

изоформы транскрипционного фактора *IKAROS* (у больной С., 26 лет, несколько типов внутригенных делеций гена *IKZF1*:  $del4-7$ ,  $del4-8$ ,  $del2-7$ ,  $del2-8$ , а у больной С., 49 лет, –  $del2-7$ ), в схему терапии у этих пациентов помимо блинатумомаба включены полностью транс-ретиновая кислота и дазатиниб [27].

Таким образом, Ph-подобный ОЛЛ в описанных клинических случаях устанавливался на основании обнаружения мутаций в генах, затрагивающих цитокиновые рецепторы, внутриклеточные и внеклеточные киназы, транскрипционные факторы. Что обуславливало возможность применения таргетного терапевтического воздействия, которое показало высокую эффективность [29, 30]. Всем трем больным в качестве реиндукционной терапии назначен курс терапии блинатумомабом в сочетании с ИТК и в двух случаях с полностью транс-ретиновой кислотой.

У всех трех пациентов после первого курса выбранной терапии достигли молекулярной ремиссии заболевания. Токсичность проводимой терапии оказалась удовлетворительной. У больной Б. отмечалась ладонно-подошвенная эритродизестезия, связанная с приемом сорафениба вследствие нецелевого ингибирования многочисленных внутри- и внеклеточных киназ. У больной С., 49 лет, наблюдались реакции, связанные, вероятнее всего, с введением блинатумомаба, которые требовали коррекции скорости введения препарата и дополнительной сопроводительной терапии (глюкокортикостероиды).

## Заключение

Описанные нами клинические случаи показывают необходимость выполнения дальнейших молекулярных исследований с целью ранней диагностики Ph-подобных ОЛЛ, при которых в схемах терапии могут с высокой эффективностью быть применены ИТК или ИТК в сочетании с иммунными препаратами (моноклональными антителами) или другими противоопухолевыми препаратами (полностью транс-ретиновая кислота – третиноин). Необходимо продолжать исследования эффективности описанной терапии у таких пациентов, оценивая скорость редукции опухолевого клона, следует разрабатывать и внедрять в клиническую практику алгоритмы диагностики Ph-подобных ОЛЛ, основываясь на молекулярно-генетических особенностях заболевания.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**  
Финансовая поддержка отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thomas D, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, Ravandi F, Verstovsek S, Jorgensen J, Bueso-Ramos C, Andreeff M, Pierce S, Garris R, Keating M, Cortes J and Kantarjian H. Chemoimmunotherapy With a Modified Hyper-CVAD and Rituximab Regimen Improves Outcome in De Novo Philadelphia Chromosome–Negative Precursor B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(24):3880-3889. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9456>
2. Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Reviews*. 2012;26(3):123-135. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.01.001>
3. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, Cheok MH, Buijs-Gladdines JG, Peters ST, Van Zutven LJ, Beverloo HB, Van der Spek PJ, Escherich G, Horstmann MA, Janka-Schaub GE, Kamps WA, Evans WE, Pieters R. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *The Lancet Oncology*. 2009;10(2):125-134. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70339-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70339-5)
4. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LA, Miller CB, Ma J, Liu W, Cheng C, Schulman BA, Harvey RC, Chen IM, Clifford RJ, Carroll WL, Reaman G, Bowman WP, Devidas M, Gerhard DS, Yang W, Relling MV, Shurtleff SA, Campana D, Borowitz MJ, Pui CH, Smith M, Hunger SP, Willman CL, Downing JR: Children's Oncology Group. Deletion of *IKZF1* and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(5):470-480. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0808253>
5. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, McCastlain K, Ding L, Lu C, Song G, Ma J, Becksfort J, Rusch M, Chen SC, Easton J, Cheng J, Boggs K, Santiago-Morales N, Iacobucci I, Ful-

- ton RS, Wen J, Valentine M, Cheng C, Paugh SW, Devidas M, Chen IM, Reshmi S, Smith A, Hedlund E, Gupta P, Nagahawatte P, Wu G, Chen X, Yergeau D, Vadodaria B, Mulder H, Winick NJ, Larsen EC, Carroll WL, Heerema NA, Carroll AJ, Grayson G, Tasian SK, Moore AS, Keller F, Frei-Jones M, Whitlock JA, Raetz EA, White DL, Hughes TP, Guidry Auvil JM, Smith MA, Marcucci G, Bloomfield CD, Mrózek K, Kohlschmidt J, Stock W, Kornblau SM, Konopleva M, Paietta E, Pui CH, Jeha S, Relling MV, Evans WE, Gerhard DS, Gastier-Foster JM, Mardis E, Wilson RK, Loh ML, Downing JR, Hunger SP, Willman CL, Zhang J, Mullighan CG. Targetable Kinase-Activating Lesions in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):1005-1015. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1403088>
6. Herold T, Baldus C, Gökbuget N. Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2235-2235. <https://doi.org/10.1056/nejmc1412123>
  7. Herold T, Schneider S, Metzeler KH, Neumann M, Hartmann L, Roberts KG, Konstandin NP, Greif PA, Bräundl K, Ksienzyk B, Huk N4, Schneider I, Zellmeier E, Jurinovic V, Mansmann U, Hiddemann W, Mullighan CG, Bohlander SK, Spiekermann K, Hoelzer D, Brüggemann M, Baldus CD, Dreyling M, Gökbuget N. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica*. 2016;102(1):130-138. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.136366>
  8. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, Patel K, Eterovic AK, Chen K, Zweidler-McKay P, Lu X, Fawcett G, Wang SA, Konoplev S, Harvey RC, Chen IM, Payne-Turner D, Valentine M, Thomas D, Garcia-Manero G, Ravandi F, Cortes J, Kornblau S, O'Brien S, Pierce S, Jorgensen J, Shaw KR, Willman CL, Mullighan CG, Kantarjian H, Konopleva M. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood*. 2016;129(5):572-581. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-726588>
  9. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, McCastlain K, Harvey RC, Chen IM, Pei D, Iacobucci I, Valentine M, Pounds SB, Shi L, Li Y, Zhang J, Cheng C, Rambaldi A, Tosi M, Spinelli O, Radich JP, Minden MD, Rowe JM, Luger S, Litzow MR, Tallman MS, Wiernik PH, Bhatia R, Aldoss I, Kohlschmidt J, Mrózek K, Marcucci G, Bloomfield CD, Stock W, Kornblau S, Kantarjian HM, Konopleva M, Paietta E, Willman CL, Mullighan CG, Roberts K, Gu Z, Payne-Turner D et al. High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(4):394-401. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.0073>
  10. Boer JM, Koenders JE, van der Holt B, Exalto C, Sanders MA, Cornelissen JJ, Valk PJ, den Boer ML, Rijnneveld AW. Expression profiling of adult acute lymphoblastic leukemia identifies a BCR-ABL1-like subgroup characterized by high non-response and relapse rates. *Haematologica*. 2015;100(7):e261-e264. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117424>
  11. Imamura T, Kiyokawa N, Kato M, Imai C, Okamoto Y, Yano M, Ohki K, Yamashita Y, Kodama Y, Saito A, Mori M, Ishimaru S, Deguchi T, Hashii Y, Shimomura Y, Hori T, Kato K, Goto H, Ogawa C, Koh K, Taki T, Manabe A, Sato A, Kikuta A, Adachi S, Horibe K, Ohara A, Watanabe A, Kawano Y, Ishii E, Shimada H. Characterization of pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with kinase fusions in Japan. *Blood Cancer J*. 2016;6(5):e419-e419. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.28>
  12. van der Veer A, Waanders E, Pieters R, Willemse ME, Van Reijmersdal SV, Russell LJ, Harrison CJ, Evans WE, van der Velden VH, Hoogerbrugge PM, Van Leeuwen F, Escherich G, Horstmann MA, Mohammadi Khankahdani L, Rizopoulos D, De Groot-Kruseman HA, Sonneveld E, Kuiper RP, Den Boer ML. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood*. 2013;122(15):2622-2629. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-462358>
  13. Loh ML, Zhang J, Harvey RC, Roberts K, Payne-Turner D, Kang H, Wu G, Chen X, Becksfort J, Edmonson M, Buetow KH, Carroll WL, Chen IM, Wood B, Borowitz MJ, Devidas M, Gerhard DS, Bowman P, Larsen E, Winick N, Raetz E, Smith M, Downing JR, Willman CL, Mullighan CG, Hunger SP. Tyrosine kinome sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group TARGET Project. *Blood*. 2012;121(3):485-488. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-422691>
  14. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, Wharton W, Mikhail FM, Carroll AJ, Kang H, Liu W, Dobbin KK, Smith MA, Carroll WL, Devidas M, Bowman WP, Camitta BM, Reaman GH, Hunger SP, Downing JR, Willman CL. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(26):5312-5321. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245944>
  15. Boer JM, Marchante JR, Evans WE, Horstmann MA, Escherich G, Pieters R, Den Boer ML. CR-ABL1-like cases in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a comparison between DCOG/Erasmus MC and COG/St. Jude signatures. *Haematologica*. 2015;100(9):e354-e357. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.124941>
  16. Russell LJ, Capasso M, Vater I, Akasaka T, Bernard OA, Calasanz MJ, Chandrasekaran T, Chapiro E, Gesk S, Griffiths M, Guttery DS, Haferlach C, Harder L, Heidenreich O, Irving J, Kearney L, Nguyen-Khac F, Machado L, Minto L, Majid A, Moorman AV, Morrison H, Rand V, Strefford JC, Schwab C, Tönnies H, Dyer MJ, Siebert R, Harrison CJ. Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009;114(13):2688-2698. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-208397>
  17. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, Loudin MG, Liu W, Zhang J, Ma J, Coustan-Smith E, Harvey RC, Willman CL, Mikhail FM, Meyer J, Carroll AJ, Williams RT, Cheng J, Heerema NA, Basso G, Pession A, Pui CH, Raimondi SC, Hunger SP, Downing JR, Carroll WL, Rabin KR. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41(11):1243-1246. <https://doi.org/10.1038/ng.469>
  18. Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, Collins-Underwood JR, Schulman BA, Phillips LA, Tasian SK, Loh ML, Su X, Liu W, Devidas M, Atlas SR, Chen IM, Clifford RJ, Gerhard DS, Carroll WL, Reaman GH, Smith M, Downing JR, Hunger SP, Willman CL. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(23):9414-9418. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811761106>
  19. Weston BW, Hayden MA, Roberts KG, Bowyer S, Hsu J, Fedoriv G, Rao KW, Mullighan CG. Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Induces Remission in a Patient With Refractory EBF1-PDGFRB-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(25):e413-e416. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.47.6770>
  20. Lengline E, Beldjord K, Dombret H, Soulier J, Boissel N, Clappier E. Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion. *Haematologica*. 2013;98(11):e146-e148. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.095372>
  21. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, Hirst M, Zhao Y, Su X, Chen SC, Payne-Turner D, Churchman ML, Harvey RC, Chen X, Kasap C, Yan C, Becksfort J, Finney RP, Teachey DT, Maude SL, Tse K, Moore R, Jones S, Mungall K, Birol I, Edmonson MN, Hu Y, Buetow KE, Chen IM, Carroll WL, Wei L, Ma J, Kleppe M, Levine RL, Garcia-Manero G, Larsen E, Shah NP, Devidas M, Reaman G, Smith M, Paugh SW, Evans WE, Grupp SA, Jeha S, Pui CH, Gerhard DS, Downing JR, Willman CL, Loh M, Hunger SP, Marra MA, Mullighan CG. Genetic Alterations Activating Kinase and Cytokine Receptor Signaling in High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 2012;22(2):153-166. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.06.005>
  22. Maude SL, Dolai S, Delgado-Martin C, Vincent T, Robbins A, Selvanathan A, Ryan T, Hall J, Wood AC, Tasian SK, Hunger SP, Loh ML, Mullighan CG, Wood BL, Hermiston ML, Grupp SA, Lock RB, Teachey DT. Efficacy of JAK/STAT pathway inhibition in murine xenograft models of early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(11):1759-1767. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-580480>
  23. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA. BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis. *Cancer Res*. 2004;64(19):7099-7109. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-1443>
  24. Roberts K, Mullighan C. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015;12(6):344-357. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.38>

25. Pui C, Roberts K, Yang J, Mullighan C. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017;17(8):464-470. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.03.299>
26. Churchman ML, Evans K, Richmond J, Robbins A, Jones L, Shapiro IM, Pachter JA, Weaver DT, Houghton PJ, Smith MA, Lock RB, Mullighan CG. Synergism of FAK and tyrosine kinase inhibition in Ph+ B-ALL. *JCI Insight*. 2016;1(4). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.86082>
27. Churchman ML, Low J, Qu C, Paietta EM, Kasper LH, Chang Y, Payne-Turner D, Althoff MJ, Song G, Chen SC, Ma J, Rusch M, McGoldrick D, Edmonson M, Gupta P, Wang YD, Caufield W, Freeman B, Li L, Panetta JC, Baker S, Yang YL, Roberts KG, McCastlain K, Iacobucci I, Peters JL, Centonze VE, Notta F, Dobson SM, Zandi S, Dick JE, Janke L, Peng J, Kodali K, Pagala V, Min J, Mayasundari A, Williams RT, Willman CL, Rowe J, Luger S, Dickins RA, Guy RK, Chen T, Mullighan CG. Efficacy of Retinoids in IKZF1-Mutated BCR-ABL1 Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 2015;28(3):343-356. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.07.016>
28. Kantarjian H, Stein A, Gökbuğet N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(9):836-847. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609783>
29. Sokolov AN, Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Kuzmina LA, Galtseva IV, Kulikov SM, Bondarenko SN, Davidova JO, Kapranov NM, Lukyanova IA, Lobanova TI, Usikova EI, Zarubina KI, Savchenko VG. Blinatumomab + Tyrosine Kinase Inhibitors with No Chemotherapy in BCR-ABL-Positive or IKZF1-Deleted or FLT3-ITD-Positive Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: High Molecular Remission Rate and Toxicity Profile. *Blood*. 2017;130:3884.
30. Sokolov A, Parovichnikova E, Troitskaya V, Galtseva I, Kuzmina L, Davidova J, Kapranov N, Lukyanova I, Lobanova T, Zarubina K, Usikova E, Savchenko V. Targetable blinatumomab + tyrosine kinase inhibitors treatment in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia patients: clinical effectiveness and peripheral lymphocytes subpopulations kinetics. *Haematologica*. 2017; 102(s2):354-355.

Поступила 19.03.2018