

Ph-positive acute lymphoblastic leukemia

M. A. Volkova

SUMMARY

This paper reviews frequency, clinical and biological features and approaches to the management of Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. It considers efficiency of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors and allogeneic stem cell transplantation

Keywords:

Ph-positive acute lymphoblastic leukemia, imatinib, nilotinib, dasatinib, chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation.

N. N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: volkova@orc.ru

Принято в печать: 18 мая 2009 г.

Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз

M. A. Волкова

РЕФЕРАТ

Работа является обзором, в котором изложены данные о частоте, клинических и биологических особенностях и подходах к терапии при Ph-позитивном остром лимфобластном лейкозе. Рассматривается эффективность ингибиторов тирозинкиназ и трансплантации стволовых кроветворных клеток.

Ключевые слова

Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз, иматиниб, nilotinib, дазатиниб, химиотерапия, трансплантация стволовых кроветворных клеток.

Ph-позитивный (Ph+) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) встречается, по данным разных авторов, у 2–10 % детей и у 25–30 % взрослых больных ОЛЛ.¹ Его частота увеличивается с возрастом, и у больных ОЛЛ старше 50 лет в некоторых наблюдениях более 50 % составляют Ph+ ОЛЛ.² Транслокация (9;22)(q34;q11), в результате которой образуется Ph-хромосома, является самой частой хромосомной aberrацией при ОЛЛ взрослых.

Основным следствием произошедшей хромосомной поломки является увеличение продукции клеток — носителей транслокации (9;22)(q34;q11). Это связано с тем, что в месте обычного при этой транслокации разрыва хромосомы 22 локализован ген *ABL*, кодирующий образование белка с функцией тирозинкиназы. Основная функция ABL-тирозинкиназы заключается в связывании с аденозинтрифосфатом (АТФ) и последующем переносе фосфата от АТФ к тирозину белков (фосфорилирование). Фосфорилирование — внутриклеточный механизм передачи сигналов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки, в частности сигналов созревания и пролиферации. В результате реципрокной транслокации (9;22) на хромосоме 22

образуется слитный ген *BCR-ABL*, кодирующий продукцию белка BCR-ABL, который сохраняет функцию ABL-тирозинкиназы. Активность BCR-ABL-тирозинкиназы значительно выше, чем у нативной ABL-тирозинкиназы. Это происходит в результате возникающих при транслокации структурных изменений, в частности перемещения домена SH3 ABL-тирозинкиназы, выполняющего в норме функцию естественного блокатора ее активности, с хромосомы 22 на хромосому 9.

Установлено, что разрывы гена *ABL* при данной транслокации происходят всегда в одном месте, а гена *BCR* могут быть в разных точках. При разрыве гена *BCR* в области первого интрона происходит соединение его первого экзона со вторым экзоном гена *ABL* — e1a2. При соединении с *ABL* экзона b2 или b3 гена *BCR* образуется соединение b2a2 или b3a2. Таким образом, ген *BCR-ABL* всегда включает одинаковую по протяженности часть гена *ABL*, но различную — гена *BCR*. В зависимости от места разрыва образуется три варианта кодируемого слитным геном *BCR-ABL* белка: P190, образование которого кодируется e1a2, P210 и P230, кодируемые b2a2 и b3a2. Как одиночное наблюдение описан и

четвертый вариант белка, промежуточного между P210 и P190 размера.³

Известно, что различные по длине BCR-варианты белка BCR-ABL характерны для разных заболеваний: P210 — для хронического миелолейкоза (ХМЛ), P190 — для острого лимфобластного лейкоза (Ph+ ОЛЛ), P230 — для ХМЛ с более «зрелой», чем обычно при ХМЛ, картиной крови и нередко с тромбоцитозом.⁴ Однако в то время как при ХМЛ у всех больных обнаруживается белок P210, при ОЛЛ встречаются как варианты с P190, так и с P210 в различной пропорции у детей и взрослых: у взрослых P190 обнаруживается в 50–70 % случаев Ph+ ОЛЛ, P210 — в 30–50 %; у детей Ph+ ОЛЛ с типом белка P190 является преобладающим, он встречается в 85 % случаев, P210 — у остальных 15 % больных.⁵ Вариант с P230 при ОЛЛ не описан.

Вследствие образования слитного гена *BCR-ABL* и гиперактивации BCR-ABL-тирозинкиназы усиливается передача пролиферативных сигналов по сигнальным путям Ras-Raf-MAP-киназы и Jak-STAT, результатом чего является ускоренная и независимая от ростовых факторов продукция Ph-позитивных клеток.^{6,7} Большинство авторов, располагающих значительным числом наблюдений Ph+ ОЛЛ, отмечают, что для этого варианта ОЛЛ характерен более высокий лейкоцитоз, но не отмечают каких-либо клинических или прогностических отличий между больными с P190 и P210 типами белка.

Ph+ ОЛЛ почти исключительно встречается при В-клеточном ОЛЛ. При иммунофенотипировании чаще всего определяется иммунофенотип, характерный для опухолей из В-предшественников: на бластных клетках экспрессированы антигены CD10, CD19, TdT. В наблюдениях MD Anderson Cancer Center в группе 498 взрослых больных ОЛЛ 67 были с Ph+ ОЛЛ. У 75 % этих больных определялся пре-В иммунофенотип.⁸ В наших наблюдениях у всех больных с Ph+ ОЛЛ при иммунофенотипировании определен пре-В- или пре-пре-В-иммуновариант.

Известны лишь единичные случаи Т-клеточного Ph+ ОЛЛ: представляя два собственных наблюдения, P. Raanani и соавт. сообщают, что тщательный поиск среди доступных публикаций позволил им обнаружить лишь 23 ранее описанных наблюдения Т-клеточного Ph+ ОЛЛ.⁹

При Ph-позитивном варианте ОЛЛ на бластных клетках обычно одновременно экспрессируются и миелоидные маркеры — чаще всего CD13 и CD33¹⁰ Некоторые авторы отмечают более частые рецидивы при экспрессии миелоидных антигенов у больных ОЛЛ.¹¹ Однако итальянская кооперативная группа по изучению ОЛЛ у детей, располагая наблюдениями 908 случаев, отметила значительно худшую безрецидивную и общую выживаемость при экспрессии миелоидных маркеров на лимфобластах только у младенцев до 1 года: 6-летняя безрецидивная выживаемость в группе без экспрессии миелоидных маркеров составила 47 %, в группе с экспрессией — 0 % ($p = 0,01$).¹²

Недавно опубликовано совместное исследование из Англии, США и Израиля, в котором показана связь экспрессии CD25 на бластных клетках при Ph+ ОЛЛ с частотой достигаемых ремиссий. Исследовав 152 больных с Ph+ ОЛЛ, авторы показали, что ремиссии при сходном лечении получены у 71 % больных без экспрессии CD25 на бластных клетках и у 57 % — с экспрессией. Сравнив эти показатели с частотой ремиссий в группе 308 больных с Ph-негативным ОЛЛ, которая составила 81 %, не различаясь достоверно с частотой ремиссий при Ph-позитивном ОЛЛ без CD25 на бластных клетках, авторы сделали вывод, что экспрессия CD25 — даже более значимый фактор прогноза, чем наличие Ph-хромосомы.¹³

При Ph+ ОЛЛ очень часто обнаруживаются добавочные хромосомные aberrации,¹⁴ но, в отличие от бластного криза ХМЛ, очень редкой находкой являются две Ph-хромосомы у одного больного. В фундаментальном труде Ф. Мительмана, каталоге хромосомных aberrаций при злокачественных заболеваниях, приведено 50 015 наблюдений, в которых описывается более 100 000 различных хромосомных aberrаций. Среди них приводятся всего 66 случаев ОЛЛ с двумя Ph-хромосомами.¹⁵ Добавочные хромосомные aberrации при Ph+ ОЛЛ весьма разнообразны: встречаются как потери, так и приобретения целых хромосом или их частей, чаще это делеции длинного плеча одной или нескольких хромосом. Кроме того, как показали недавние исследования, при этом варианте лейкоза очень часты микроделеции и микродупликации в тех участках хромосом, где расположены гены, регулирующие дифференцировку В-лимфоцитов, и гены, участвующие в лейкемогенезе. Возможно, именно многочисленные aberrации генома клеток, составляющих субстрат опухоли, обеспечивают этим клеткам устойчивость к терапии.¹⁶

Результаты лечения ОЛЛ значительно улучшились за последние годы. Если в начале 80-х годов XX в. лишь около 10 % взрослых больных ОЛЛ переживали 5-летний период, то в последние годы частота полных ремиссий составляет в среднем 84 %, а в некоторых наблюдениях достигает 95 %, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 35–40 %.^{17–19} Результаты лечения детей изменились еще разительней: в 1960 г. сообщалось о 5-летней выживаемости только 3 % детей; в 2008 г. N. Seibel в своем обзоре указывает, что 5-летняя выживаемость среди больных до 15 лет составляет 88 %.²⁰ Эти результаты достигнуты благодаря появлению новых лекарственных препаратов и внедрению режимов интенсивной терапии.

Английская кооперативная группа, оценившая результаты современной интенсивной терапии у 1781 ребенка, показала, что частота полных ремиссий составляла 94–95 %, 5-летняя общая выживаемость — 85–87 %, 5-летняя безрецидивная — 68–72 %.²¹ При интенсивной терапии исчезли отмечаемые ранее расовые различия в результатах терапии ОЛЛ: результаты лечения детей-выходцев из африканских стран стали такими же, как у белых, несмотря на более частое обнаружение у больных — представителей черной расы такого неблагоприятного признака, как высокий лейкоцитоз, и более редкую у них гиперплоидию, являющуюся при остром лейкозе благоприятным признаком.²²

До самого недавнего времени Ph+ ОЛЛ расценивался как вариант заболевания с очень плохим прогнозом. Это нашло отражение в классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 2008 г., где указывается, что этот вариант ОЛЛ и у детей, и у взрослых имеет наихудший прогноз среди всех ОЛЛ.²³ Частота ремиссий при Ph+ ОЛЛ при интенсивной химиотерапии, по данным большинства публикаций, составляет 65–90 % у больных не старше 40 лет и 40–60 % у больных старше 60 лет.^{24–26} Иными словами, она почти не отличается от частоты ремиссий при ОЛЛ без хромосомных aberrаций, однако до появления ингибиторов тирозинкиназ продолжительность полученных ремиссий была очень короткой и лишь у 20 % больных не наблюдалось рецидива заболевания в течение первого года ремиссии. У большинства пациентов продолжительность полученных ремиссий составляла 9–16 мес.^{27,28}

В многоцентровом исследовании Berlin-Frankfurt-Munster получены сходные данные. Целью работы было определить роль молекулярной ремиссии в отдаленных результатах терапии у детей с Ph+ ОЛЛ. В исследовании приняло участие 127 центров, с 2000 по 2007 г. в него включено 79 пациентов. Все больные получали одинаковое лечение, предусмотренное в протоколе AIEOP-BFM ALL для больных из группы высокого риска. Оно включало два индукционных курса по-

в клетку не зависит от hOCT1.⁴² Кроме того, в отличие от других блокаторов тирозинкиназ дазатиниб проникает через гематоэнцефалический барьер в количестве, достаточном для достижения терапевтической концентрации, что также создает преимущество при лечении Ph+ ОЛЛ, поскольку при этом варианте заболевания поражение ЦНС развивается часто.^{43,44} Однако наиболее важным преимуществом ингибиторов тирозинкиназ II поколения, нилотиниба и (в особенности) дазатиниба, является их способность благодаря измененной структуре блокировать активность большинства мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы, с которыми чаще всего связано развитие резистентности к ингибиторам тирозинкиназной активности. Мутации могут появляться в разных участках гена *BCR-ABL*, кодирующих различные структуры BCR-ABL-тирозинкиназы (каталитический домен, АТФ-связывающая Р-петля, активирующая фосфорилирование А-петля). В результате мутации происходит замена, как правило, одной из аминокислот в молекуле BCR-ABL-тирозинкиназы, что чаще всего ведет к изменению ее пространственной конфигурации таким образом, что становится невозможной связь лекарственного препарата с тем местом, называемым тирозиновым карманом, куда в процессе фосфорилирования встраивается АТФ. В настоящее время описано около 90 различных мутаций, в результате которых происходят замены аминокислот в разных участках BCR-ABL-тирозинкиназы.⁴⁵ При одной из мутаций — Т315I — неэффективны все существующие в настоящее время ингибиторы тирозинкиназ. Мутация Т315I — замена цитидина на тимин в позиции 315 молекулы тирозинкиназы, в результате чего происходит замещение треонина в области тирозинового кармана на большую по размерам и более гидрофобную молекулу изолейцина. Это делает невозможным доступ лекарственных веществ к центру тирозинового кармана и блокирование процесса фосфорилирования.⁴⁶

Недавно опубликовано международное исследование, включившее 46 больных Ph+ ОЛЛ с мутацией Т315I, в котором показано, что со времени обнаружения этой мутации, несмотря на применение ингибиторов тирозинкиназ II поколения, медиана выживаемости больных составила лишь 4,9 мес. и лишь 12 % пациентов прожили 1 год.⁴⁷

Исследования Ph+ ОЛЛ показали, что мутации BCR-ABL-тирозинкиназы у больных с этим вариантом ОЛЛ обнаруживаются чаще, чем у больных ХМЛ, при этом нередко еще до проведения какой-либо терапии. Так, Н. Pfeifer и соавт., обследовав 26 больных Ph+ ОЛЛ в рецидиве заболевания после лечения иматинибом, обнаружили мутации у 21 (84 %) из них. У 2 больных были двойные мутации, включавшие Т315I и Y253H. При мутации Y253H также снижена эффективность существующих ингибиторов тирозинкиназ. Обследовав затем 32 больных Ph+ ОЛЛ до начала лечения, авторы работы обнаружили мутации у 12 из них. Большинство возникших до лечения мутаций не влияло на результаты терапии иматинибом, поскольку клон мутантных клеток был очень маленьким, ремиссии достигнуты у 80 % пациентов. В 83 % случаев мутации локализовались в области Р-петли, но у 2 больных это были мутации Т315I в области АТФ-связывающего кармана, что обусловило неэффективность иматиниба.⁴⁸

Первые клинические исследования эффективности иматиниба при Ph+ ОЛЛ были проведены у больных с рецидивами после химиотерапии и у больных, рефрактерных к химиотерапии. В одной из первых работ лечение иматинибом получили 46 больных. Достигнуто 60 % ремиссий, из них 19 % — полных, однако продолжительность ремиссий в среднем составила 2,2 мес., а продолжительность жизни больных — 4,9 мес. После достижения ремиссии всем больным планировалось провести трансплантацию стволовых кроветворных клеток,

однако у части пациентов ко времени трансплантации вновь развился рецидив заболевания. Трансплантация была выполнена 22 больным, смертность, непосредственно связанная с процедурой, составила 36 %. После трансплантации у 18 пациентов была достигнута полная ремиссия, однако трое умерли до полного восстановления кроветворения, у 7 больных в среднем через 5,2 мес. после трансплантации вновь развился рецидив. Только 7 больных ко времени публикации работы оставались в ремиссии от 1,7 до 23,8 мес.⁴⁹

В работе В. Druker и соавт. приводятся данные, позволившие сравнить эффективность иматиниба при миелоидном и лимфоидном бластном кризе ХМЛ и при Ph+ ОЛЛ. Эффект был получен у 21 (55 %) из 38 больных с миелоидным бластным кризом и у 14 (70 %) из 21 больного с лимфоидным бластным кризом и Ph+ ОЛЛ, однако у всех пациентов с миелоидным бластным кризом ремиссии продолжались до года и более, а у всех больных с лимфоидным бластным кризом и Ph+ ОЛЛ через несколько месяцев развился рецидив.⁵⁰ В результате нескольких проведенных исследований стало очевидным, что общая частота ремиссий при лечении Ph+ ОЛЛ иматинибом составляет не более 29 %, а их продолжительность — в среднем 2 мес.^{51,52}

После того как было установлено, что с помощью монотерапии иматинибом при Ph+ ОЛЛ не удается добиться длительной ремиссии, были исследованы возможности сочетания иматиниба и химиотерапии. К настоящему времени опубликовано несколько сообщений, в которых иматиниб применялся либо поочередно с химиотерапией, либо одновременно. Первая работа, в которой иматиниб назначался одновременно с химиотерапией (программа Hyper-CVAD) была выполнена в MD Anderson Cancer Center в г. Хьюстоне (США). В исследование было включено 15 больных, либо ранее не получавших лечения, либо оказавшихся к нему рефрактерными. Все они получили 8 циклов химиотерапии, входящих в программу Hyper-CVAD, и одновременно с первого дня без перерыва получали иматиниб по 400 мг ежедневно. После циклов химиотерапии больные получали колониестимулирующие факторы одновременно с иматинибом. В результате лечения у всех пациентов была достигнута полная ремиссия, у 60 % — молекулярная. Безрецидивная 2-летняя выживаемость составила 85 %. При сравнении достигнутых в этом исследовании результатов с теми, которые ранее были получены в этом госпитале при использовании для лечения больных с Ph+ ОЛЛ схем VAD и Hyper-CVAD без иматиниба, оказалось, что ремиссии были констатированы у 31 % пациентов, леченных по схеме VAD, и у 94 % — по схеме Hyper-CVAD без иматиниба.⁵³ В более поздней работе этих авторов полученные при сочетании Hyper-CVAD и иматиниба результаты были подтверждены при лечении большего количества больных: указанный режим терапии получили 44 ранее нелеченных или рефрактерных к проведенному лечению больных, у 91 % достигнуты полные ремиссии, у 58 % — молекулярные. Несмотря на интенсивный режим терапии, лишь 1 пациент умер от сепсиса. 3-летняя выживаемость оказалась одинаковой у больных, которым после получения ремиссии была проведена аллогенная трансплантация (60 %), и у продолжавших получать поддерживающую химиотерапию в сочетании с иматинибом (58 %).⁵⁴ В конце 2008 г. авторы сообщили о применении этого режима терапии у 54 больных Ph+ ОЛЛ, самому старшему из которых было 84 года. 3-летняя общая выживаемость составила 84 % в группе больных, у которых была получена молекулярная ремиссия, и 64 % — в группе без молекулярной ремиссии.⁵⁵

Вскоре после первой работы были опубликованы данные К. Н. Lee и соавт., в которых сообщались результаты лечения

больных разного возраста (до 67 лет) сочетанием режима, основанного на использовании аспарагиназы, с иматинибом. Лечение получили 20 больных Ph+ ОЛЛ, полные ремиссии были достигнуты у 95 % из них, 2-летняя безрецидивная выживаемость — у 59 %, общая — у 62 %.⁵⁶ У некоторых больных при сочетании иматиниба и L-аспарагиназы развивалась гипербилирубинемия, требовавшая перерывов в терапии и соответствующего лечения. М. Yanada и соавт. применили комбинированный режим терапии: для индукции ремиссии использовалась схема, аналогичная первому блоку режима Нурег-CVAD с одновременным назначением 600 мг иматиниба в день, для консолидации применяли попеременно химиотерапию и иматиниб. У 80 больных с Ph+ ОЛЛ до 65 лет было получено 96 % полных ремиссий и 71 % — молекулярных, однако у 20 пациентов в среднем через 5,2 мес. развились рецидивы. Части больных была проведена трансплантация стволовых клеточных клеток, но ее результаты в течение года наблюдения оказались хуже, чем при продолжении лечения сочетанием иматиниба и химиотерапии: у перенесших трансплантацию общая выживаемость в течение года составила 73,3 %, у леченных комбинированной химио-иматиниб терапией — 84,8 %.⁵⁷

В это же время германская кооперативная группа опубликовала сравнительные данные использования иматиниба поочередно или одновременно с химиотерапией. Химиотерапия в обоих случаях для индукции ремиссии включала дексаметазон, винкристин, циклофосфамид, даунорубин, ПЭГ-аспарагиназу и интратекальное введение метотрексата и цитозина-арабинозида, для консолидации использовались дексаметазон, высокие дозы метотрексата, высокие дозы цитозина-арабинозида и вепезид. При поочередном введении химиотерапии и иматиниба последний применялся после 3 нед. химиотерапии только у тех больных, у кого была достигнута полная ремиссия. Прием иматиниба продолжался 28 дней в дозе 400–600 мг. В периоде консолидации прием иматиниба снова прерывался и возобновлялся после ее окончания. В группе, получавшей иматиниб одновременно с химиотерапией, доза иматиниба составляла 600 мг в день. Она назначалась после первого курса индукции на все время последующей индукции, консолидации и поддерживающей терапии. В первой группе было 47 больных, во второй — 45. Медиана возраста составляла 46 лет в первой группе и 41 год — во второй. По неясной причине больные двух групп показали неодинаковую чувствительность к индукционному курсу химиотерапии: в первой группе получено 78 % полных ремиссий, во второй — 56 %, однако в этой группе после проведения курса консолидации, включавшего химиотерапию в сочетании с иматинибом, получено 95,6 % полных ремиссий. Расчетное число больных, у которых ремиссии сохраняются в течение 12 и 24 мес., составило 65 и 52 % для группы с альтернирующим назначением химиотерапии и иматиниба и 72 и 65 % для группы с одновременным приемом соответственно.⁵⁸

Включение в терапию иматиниба заметно улучшило результаты лечения пожилых больных с Ph+ ОЛЛ. Так, объединенная франко-бельгийская группа, включила иматиниб в протокол лечения 30 больных старше 55 лет. Химиотерапия состояла из метилпреднизолона, винкристина, даунорубина, циклофосфана и цитозина-арабинозида с профилактикой нейрорлейкемии и поддерживающей терапией метотрексатом и 6-меркаптопурином. Блоки химиотерапии чередовались с блоками иматиниба в дозе 600 мг/сут в сочетании с метилпреднизолоном. В результате такого лечения полные ремиссии были достигнуты у 72 % больных, что значительно превышало данные, имевшиеся в группе исторического контроля, где к аналогичной химиотерапии

добавлялся интерферон (29 %; $p = 0,003$). Общая выживаемость в течение года наблюдения составила в исследуемой группе 66 %, в контрольной — 43 % ($p = 0,005$), годовая безрецидивная выживаемость — соответственно 58 и 11 % ($p = 0,0003$).⁵⁹

Интересное наблюдение опубликовала итальянская исследовательская группа. 29 больных старше 60 лет (от 61 до 83 лет, медиана возраста — 69 лет) с Ph+ ОЛЛ получали только иматиниб по 800 мг/сут и кортикостероиды. Полная гематологическая ремиссия была достигнута у всех больных, уменьшение количества клеток с BCR-ABL транскриптом на 2,9 log (почти в 1000 раз) получено у пациентов с P190 и на 2,01 log (немного больше, чем в 100 раз) — у пациентов с P210. Медиана выживаемости составила 20 мес., при этом все больные сохраняли активность и хорошее качество жизни.⁶⁰ Германская исследовательская группа опубликовала данные о лечении 55 больных с медианой возраста 68 лет. У получавших адаптированную к возрасту химиотерапию было достигнуто 50 % ремиссий, у применявших только иматиниб — 96 %. Разница в основном была связана со смертностью в индукционном периоде химиотерапии. Однако рецидивы в течение первого года произошли у большинства больных, их частота не различалась достоверно в обеих группах.⁶¹

В настоящее время есть наблюдения, показывающие, что при Ph-позитивном варианте ОЛЛ рецидивы после трансплантации часты и назначение иматиниба после успешной аллогенной трансплантации способствует сохранению достигнутого эффекта. Недавно опубликовано сообщение, в котором анализируются результаты аллогенной трансплантации у 32 больных с Ph+ ОЛЛ, проведенной с 1999 по 2006 г. Средний возраст больных составил 21,9 года. Все пациенты получили одинаковый режим кондиционирования. Из 32 больных 15 получали иматиниб до или после трансплантации, 17 — не получали. Общая 2-летняя выживаемость в группе, получавшей иматиниб, составила 61 %, безрецидивная — 67 %, рецидивы возникли у 13 % пациентов этой группы. В группе не получавших иматиниб общая 2-летняя выживаемость составила 41 %, безрецидивная — 35 %, рецидивы возникли в 35 % случаев. Авторы делают вывод, что больным с Ph+ ОЛЛ иматиниб должен назначаться как до, так и после аллогенной трансплантации.⁶²

Н.-У. Shin и соавт. описали больную 43 лет, у которой ремиссия острого лимфобластного Ph-позитивного лейкоза была достигнута после одного курса Нурег-CVAD. Между циклами больная получала 400 мг иматиниба. Поскольку у нее не было совместимого сиблинга, ей была проведена аутологичная трансплантация. Перед сбором клеток для трансплантации кариотип, исследованный методом стандартной цитогенетики и FISH, был нормальным, транскрипт BCR-ABL при исследовании методом RT-PCR не обнаруживался. Тем не менее после трансплантации на 42-й день больная начала получать иматиниб, сначала в дозе 400 мг/сут, а через 9 мес. после нормализации показателей крови — по 600 мг в день. Ко времени публикации она продолжала получать иматиниб уже в течение 2 лет, у нее сохранялась молекулярная ремиссия.⁶³ В работе из Сиэтла 22 больных (15 — с Ph+ ОЛЛ и 7 — с ХМЛ) получали иматиниб до аллогенной трансплантации, а 18 из них — также в течение года после нее (у 4 больных длительный прием оказался невозможным из-за непереносимости). Ни у кого из принимавших иматиниб в течение года не было каких-либо признаков рецидива.⁶⁴

В доступной литературе удалось обнаружить лишь одну работу, авторы которой на основании своих данных сомневаются в возможности с помощью иматиниба улучшить результаты терапии Ph+ ОЛЛ. Англо-американская

кооперативная группа опубликовала результаты лечения 267 больных этим вариантом острого лейкоза, леченных с 1993 г., в эру до появления иматиниба, и 153 больных, которые получали такое же химиотерапевтическое лечение, как и первая группа, и одновременно иматиниб по 600 мг в день. Полные ремиссии получены у 83 % пациентов, леченных без иматиниба, и у 91 % получавших иматиниб. Больным, имевшим совместимого донора (62 % пациентов первой группы и 58 % — второй), проведена аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток. Все пациенты, применявшие иматиниб до трансплантации, получали его в такой же дозе после трансплантации в течение 2 лет. 3-летняя общая выживаемость оказалась одинаковой в обеих группах: 26 % в группе леченных в эру до появления иматиниба и 23 % среди больных, получавших иматиниб.⁶⁵

В то же время данные MD Anderson Cancer Center показывают очевидные преимущества сочетания химиотерапии и иматиниба: в группе, получавшей Нурег-CVAD, общая 3-летняя выживаемость независимо от того, проводилась ли трансплантация, составила 15 %, безрецидивная — 14 %, в группе, получавшей сочетанную терапию — Нурег-CVAD и иматиниб, общая 3-летняя выживаемость составила 66 %, безрецидивная — 55 % ($p < 0,001$).⁶⁶ Результаты других работ также показывают, что применение иматиниба является несомненным шагом вперед в терапии Ph+ ОЛЛ.

Однако у многих больных ОЛЛ при длительном применении развивается резистентность к препарату, ведущая к рецидиву заболевания; кроме того, как показали данные недавно опубликованных международных исследований, включивших 48 больных Ph+ ОЛЛ, первичная резистентность к иматинибу отмечена у 6 % из них.⁶⁷

Применение ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения позволило у ряда больных преодолеть первичную или развивающуюся со временем резистентность к иматинибу.

Данных о применении нилотиниба при Ph+ ОЛЛ в доступной литературе мало, и препарат зарегистрирован только для лечения ХМЛ. Имеется публикация, в которой из 119 обследованных больных, которым нилотиниб назначался в связи с развившейся неэффективностью иматиниба, 10 были с Ph+ ОЛЛ. Только у 2 из них был получен эффект: у одного с рецидивом заболевания после ремиссии, полученной при лечении иматинибом, был достигнут только частичный гематологический эффект, у другого с полной гематологической ремиссией после лечения иматинибом, но с сохраняющимся BCR-ABL транскриптом получена молекулярная ремиссия.⁶⁸ Позже та же исследовательская группа опубликовала данные о лечении нилотинибом 41 больного Ph+ ОЛЛ, у всех были зарегистрированы рецидив после лечения иматинибом или резистентность к нему. Медиана возраста составляла 47 лет, самому старшему было 75 лет. У 18 больных лечение вскоре было прекращено в связи с неэффективностью препарата, полные гематологические ремиссии получены в 10 (24 %) случаях.⁶⁹

Лучшие результаты получены при использовании другого ингибитора BCR-ABL-тирозинкиназы II поколения — дазатиниба. Клинические испытания эффективности дазатиниба при ХМЛ и Ph+ ОЛЛ начались в 2003 г. Его эффективность оказалась настолько высокой, что 28 июня 2006 г. на основании результатов, полученных при лечении 445 больных, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение дазатиниба при различных стадиях ХМЛ и при Ph+ ОЛЛ. 29 января 2008 г. по тем же показаниям дазатиниб зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Первые результаты применения дазатиниба при Ph+ ОЛЛ опубликованы М. Talpaz и соавт. в 2006 г. В исследование было включено 84 пациента, из них всего 10 с лимфоидным бластным кризом ХМЛ или Ph+ ОЛЛ, которые из-за малого числа больных были объединены в одну группу. Все пациенты ранее получали иматиниб, смена препарата была обусловлена непереносимостью иматиниба или развившейся резистентностью к нему. У 6 больных ко времени начала лечения дазатинибом определялись мутации BCR-ABL-тирозинкиназы. У 8 из 10 больных был получен гематологический ответ на лечение, у 7 из них — полная гематологическая ремиссия. Цитогенетическая ремиссия достигнута у 9 больных, у 3 — полная. Как и при лечении иматинибом, продолжительность ремиссии без прогрессирования в этой группе была почти в 2 раза короче, чем у больных с миелоидным бластным кризом.⁷⁰ В следующем году международной кооперативной группой были опубликованы результаты лечения 36 больных Ph+ ОЛЛ, 34 из которых были резистентны к иматинибу в дозе 600 мг/сут и более, а у 2 отмечалась непереносимость к нему. Все пациенты этой группы помимо иматиниба ранее получали лечение химиотерапевтическими препаратами или интерфероном, 15 больным была проведена трансплантация стволовых кроветворных клеток, но ко времени начала терапии дазатинибом у них был диагностирован рецидив заболевания. Ответ на терапию дазатинибом в случаях ее эффективности был быстрым. Гематологический ответ получен у 50 % больных, у 12 — полная гематологическая ремиссия. Через 8 мес. наблюдения полная цитогенетическая ремиссия констатирована у 21 (58 %) больного. Ремиссии достигались с такой же частотой у пациентов со всеми мутациями BCR-ABL-тирозинкиназы, за исключением T315I. Все 6 больных с этой мутацией оказались резистентными к дазатинибу.⁷¹

К настоящему времени опубликованы результаты применения дазатиниба при Ph+ ОЛЛ несколькими кооперированными группами. Так, итальянская группа GIMEMA опубликовала данные о лечении 34 больных от 24 до 76 лет (медиана возраста 54 года). Все больные получали дексаметазон, лечение которым начиналось за 7 дней до начала терапии дазатинибом и продолжалось затем вместе с дазатинибом до 31-го дня. Больные получали два интратекальных введения метотрексата, никакой другой химиотерапии не назначалось. У 19 больных определялся белок P190, у 15 — P210. У всех пациентов была достигнута полная гематологическая ремиссия. Только одному больному пришлось отменить дазатиниб из-за плохой переносимости. Срок наблюдения ко времени публикации не превышал 11 мес. Общая выживаемость в течение 10 мес. наблюдения составила 80,7 %. Наличие минимальной резидуальной болезни констатировано у больных с P190 на 43-й день лечения, у больных с P210 — на 84-й, что демонстрирует меньшую чувствительность к дазатинибу пациентов с P210-вариантом Ph. У 9 больных развился рецидив заболевания, медиана времени до рецидива — 72 дня от начала лечения. У 7 из 9 больных с рецидивом был транскрипт P210. Только у 2 больных с рецидивом сохранился первоначальный статус BCR-ABL-тирозинкиназы, у 7 больных обнаружены мутации, у 5 из них — T315I. Это исследование продемонстрировало высокую эффективность дазатиниба, но одновременно и выраженную нестабильность генома Ph-позитивных бластных клеток при Ph+ ОЛЛ, которая приводила к селекции не чувствительного к проводимой терапии клона.⁷²

Высокая эффективность дазатиниба отмечена и европейской кооперативной группой при лечении 22 больных с медианой возраста 71 год (61–83 года). Все больные получали терапию, включавшую дексаметазон, винкристин,

ЛИТЕРАТУРА

аспарагиназу, метотрексат, цитарабин и 6-меркаптопурин. Дазатиниб назначался по 140 мг в день в течение всего периода индукции и по 100 мг в день попеременно с химиотерапией в течение периода консолидации и поддерживающей терапии. У 58 % больных помимо транслокации (9;22) (q34;q11) были другие хромосомные аберрации. Полная гематологическая ремиссия достигнута у 95,2 % пациентов, у 33 % — молекулярная ремиссия. Только у одного больного ко времени консолидации ремиссии диагностирован рецидив, у других рецидивов не было, но 7 больных умерли, чаще всего от инфекционных осложнений.⁷³

Высокие результаты получены в MD Anderson Cancer Center при сочетании дазатиниба и Hyper-CVAD. Лечение получили 28 больных с медианой возраста 52 года (21–79 лет), у 5 из них в момент установления диагноза была диагностирована нейролейкемия. Больные получали дазатиниб 100 мг/сут первые 14 дней каждого цикла химиотерапии. После достижения полной ремиссии пациенты продолжали получать дазатиниб по 100 мг в день и ежемесячно винкристин и преднизолон на протяжении 2 лет ремиссии. В среднем больные получили по 6 циклов химиотерапии. После одного цикла указанной терапии у 26 (93 %) больных констатирована полная гематологическая ремиссия, у 21 (81 %) — полная цитогенетическая ремиссия. В среднем через 10 нед. от начала терапии у 50 % пациентов получена полная молекулярная ремиссия и у 18 % — большой молекулярный ответ. При медиане прослеженности, равной 10 мес., 21 пациент жив, 18 — в полной ремиссии. Основной причиной смерти были инфекционные осложнения. Рецидив развился у 5 больных, у 2 из них гематологическим признакам рецидива предшествовал молекулярный рецидив. У 4 больных с рецидивом обнаружены мутации BCR-ABL-тирозинкиназы, у 3 — T315I, у 1 — F359V.⁷⁴

Помимо высокой эффективности дазатиниба в достижении ремиссии при Ph+ ОЛЛ его преимуществом перед другими ингибиторами тирозинкиназ является способность проникать через гематоэнцефалический барьер в количестве, достаточном для создания терапевтической концентрации. При исследовании на животных было показано, что в то время как иматиниб проникает через гематоэнцефалический барьер в количестве от 0,5 до 2 % его содержания в плазме, что не создает необходимой терапевтической концентрации в ликворе, дазатиниб определяется при исследовании ликвора в концентрации от 3,2 до 8,6 % его содержания в плазме.⁷⁵ Как показали наблюдения К. Pongkka и соавт., у ряда больных Ph+ ОЛЛ с развитием нейролейкемии назначение дазатиниба позволило получить длительные ремиссии, иногда даже без дополнительного интратекального введения препаратов, применяемых в терапии нейролейкемии: из 11 больных, которые впервые получали дазатиниб в связи с нейролейкемией, у 7 был достигнут полный эффект, в т. ч. у 4, которые получали дазатиниб в виде монотерапии.⁷⁶

Таким образом, имеющиеся в настоящее время результаты показывают, что в терапии Ph-позитивного ОЛЛ применение ингибиторов тирозинкиназ рационально сочетать с химиотерапией с начала лечения. После достижения первой клинико-гематологической ремиссии больным моложе 50 лет показана трансплантация стволовых кроветворных клеток, при отсутствии совместимого родственного донора — от неродственного совместимого донора или аутологичная трансплантация, если в результате проведенного лечения удалось добиться молекулярной ремиссии. После проведенной трансплантации во избежание рецидива заболевания больной должен принимать иматиниб или дазатиниб в течение 1,5–2 лет. Это не гарантирует выздоровления при данном варианте лейкоза, но позволяет продлить жизнь большинству пациентов.

1. LeBeau M. M., Rowley J. D. Heritable fragile sites in cancer. *Nature* 1984; 308: 607–8.
2. Larson R. A. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin. Hematol.* 2006; 43: 126–33.
3. Hochhaus A., Reiter A., Skladny H. et al. A novel BCR-ABL fusion gene (e6a2) in a patient with Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1996; 88: 2236–40.
4. Melo J. V. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996; 88: 2375–84.
5. Pane F., Interieri M., Quintarelli C. et al. Bcr-Abl genes and leukemic phenotype: from molecular mechanisms to clinical correlations. *Oncogene* 2002; 21: 8652–67.
6. Chai S. K., Nichols G. L., Rothman P. Constitutive activation of JAKs and STATs in BCR-ABL-expressing cell lines and peripheral blood cells derived from leukemic patients. *J. Immunol.* 1997; 159: 4720–8.
7. Tauchi T., Okabe S., Miyazawa K., Ohyashiki K. The tetramerisation domain-independent Ras activation by BCR-ABL oncoprotein in hematopoietic cells. *Int. J. Oncol.* 1998; 12: 1269–76.
8. Faderl S., Kantarjian H., Thomas D. Outcome of Philadelphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymph.* 2000; 36: 263–73.
9. Raanani P., Trachtenbrot L., Rechavi G. et al. Philadelphia-Chromosome-Positive T-Lymphoblastic Leukemia: Acute Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia Blastic Crisis. *Acta Haematol.* 2005; 113: 181–4.
10. Borowitz M. J., Chan J. K. C. B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, 2008; 171.
11. Wiersma S. R., Ortega J., Sobel E., Weinberg K. I. Clinical importance of myeloid-antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *NEJM* 1991; 324: 800–8.
12. Putti M. C., Rondelli R., Cocito M. G. et al. Exposition of Myeloid Markers Lacks Prognostic Impact in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: Italian Experience in AIEOP-ALL 88–91 studies. *Blood* 1998; 92: 795–801.
13. Paietta E., Li X., Richards S. et al. Outcome in Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Adult ALL Patients may be more determined by CD25 expression than by Ph status per se. *Blood* 2008; 112: 533, abstract 1500.
14. Wetzler M., Dodge R., Mrozek K. et al. Additional cytogenetic abnormalities in adult with Philadelphia chromosome-positive chromosome. A study of the cancer and leukemia group B. *Br. J. Haematol.* 2004; 124: 275–88.
15. Mitelman F., Johansson B., Martens F. (eds.) Mitelman Database of aberrations in cancer, 2009: <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>.
16. Iacobucci I., Ottoviani E., Astolfi A. et al. High-resolution genomic profiling of Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) identified novel recurrent copy number variations involved in both pathogenesis and resistance to tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2007; 110: 75a, abstract 230.
17. Hoelzer D., Thiel E., Loffler H. et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123–31.
18. Larson R. A., Dodge R. K., Burns C. P. et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer and Leukemia Group Study 8811*. *Blood* 1995; 85: 2025–37.
19. Gokbuget N., Hoelzer D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *ASH Educational Pr. Book Hematology*, 2008; 133–41.
20. Seibel N. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: Peak and Pitfalls. *ASH Educational Pr. Book Hematology*, 2008; 374–80.
21. Hann Y., Vora A., Ricards S. et al. Benefit of intensified treatment for all children with acute lymphoblastic leukemia: results from MRC UKALL XI and MRC ALL 97 randomised trials. *Leukemia* 2000; 14: 356–63.
22. Chiang-Hou Pui, Sandlung J. T., Pei D. et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA* 2003; 290: 2001–7.
23. Borowitz M. J., Chan J. K. C. B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, 2008; 171–5.
24. Dombret H., Gabort J., Boiron J. M. et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia — results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* 2002; 100: 2357–66.
25. Brandeis J. M., Gupta V., Wells R. A. et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia — evidence for a benefit of imatinib in BCR-ABL positive patients. *Leuk. Res.* 2005; 29: 1381–6.
26. Gorbin A. S., Rosee P. L., Stoffregen E. P. et al. Several Bcr-Abl kinase domain mutations associated with imatinib mesilate resistance remain sensitive to imatinib. *Blood* 2003; 101: 4611–4.
27. Radish J. P. Philadelphia chromosome — positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2001; 15: 21–36.
28. Gleissner B., Gokbuget N., Bartram C. R. et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002; 99: 1536–43.
29. Biondi A., Schrauder A., Valcecci M.-G. et al. Impact of minimal residual disease (MRD) on prognosis in children with Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated in the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2008; 112: 537, abstract 1511.
30. Kantarjian H. M., O'Brien S., Smith T. L. et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 547–61.
31. Laport G. G., Alvarnas Jr., Palmer Y. M. et al. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic

- hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated body irradiation-etoposide regimen. *Blood* 2008; 112: 903–9.
32. Hirotsu I., Hiroshi S., Kenjiro K. et al. Twenty Years Experience in allogeneic Hematopoietic stem Cell Transplantation for Philadelphia-Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Nagoya. *Blood Marrow Transpl. Gr. Int. J. Hematol.* 2004; 79: 79–84.
 33. Yanada M., Naoe T., Iida H. et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl.* 2005; 36: 867–72.
 34. Arico M., Valsecchi M. G., Camitta B. et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *New Engl. J. Med.* 2000; 342: 998–1006.
 35. Arico M., Schrappe M., Hunger S. et al. Clinical outcome of 640 children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *Blood* 2008; 112: 213, abstract 568.
 36. Mizuta S., Yanada M., Sugiura I. et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during first complete remission following imatinib combined chemotherapy in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; 112: 176–7, abstract 462.
 37. Lombardo L. J., Lee F. Y., Chen P. et al. Discovery of *N*-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-54825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J. Med. Chem.* 2004; 47: 6658–61.
 38. Tokarski J. S., Newitt J. A., Ying C. J. et al. The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants. *Cancer Res.* 2006; 66: 5790–7.
 39. Fabian M. A., Biggs W. H., Treiber D. K. et al. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat. Biotechnol.* 2005; 23: 329–36.
 40. Hu Y., Liu Y., Pelletier S. et al. Requirement of Src kinases Lyn, Hck and Fgr for BCR-ABL1 induced B-lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia. *Nat. Genet.* 2004; 36: 453–61.
 41. Khorashad S., Wagner S., Marin D. et al. Expression of hOCT1 predicts for achievement of CCyR in imatinib treated patients while the level of phospho-CRKL inhibition in CD34 positive cells seems to be of little prognostic value. *Haematologica* 2008; 1(50): 0127.
 42. Giannoudis A., Davis A., Lucas G. M. et al. Effective dasatinib uptake may occur without human organic cation transporter 1 (hOCT1): implication for the treatment of imatinib resistant chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112: 3348–54.
 43. Pfeifer H., Wassmann B., Hoffmann W.-K. et al. Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with Philadelphia chromosome-positive acute leukemias treated with imatinib mesylate. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 4574–81.
 44. Leis J. F., Stefan D. E., Curtin P. T. et al. Low penetration of imatinib (ST1571) into the CSF indicates the need for standard CNS prophylaxis in patients with CML lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2001; 98: 140a.
 45. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA working party on chronic myeloid leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 7374–9.
 46. Martinelli G., Iacobucci I., Soverini S. Imatinib resistance: the role of Bcr-Abl dependant and Bcr-Abl independent mechanisms in the loss of response to tyrosine kinase inhibitors. *Hematology education 2008 — education program for the 13th congress of the European hematology association*, 8–12.
 47. Nicolini F. E., Martinelli G., Kim D.-W. et al. Epidemiological Study on Survival of Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients with T315I Mutation. Final Analysis. *Blood* 2008; 112: 76, abstract 188.
 48. Pfeifer H., Wassmann B., Pavlova A. et al. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2007; 110: 727–34.
 49. Wassmann B., Pfeifer H., Scheuring U. et al. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leukemia* 2002; 16: 2358–65.
 50. Druker B. J., Sawyers C. L., Kantarjian H. et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *New Engl. J. Med.* 2001; 344: 1038–42.
 51. Ottmann O. G., Druker B. J., Sawyers C. L. et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemia. *Blood* 2002; 100: 1965–71.
 52. Thomas D. A. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia: a new era of challenges. *Hematology* 2007; 435–43.
 53. Thomas D. A., Faderl S., Cortes J. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with Hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103: 4396–407.
 54. Thomas D. A., Kantarjian H. M., Cortes J. et al. Outcome of the Hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen as frontline therapy for adult Philadelphia (Ph) positive acute lymphocytic leukemia (ALL). *Blood* 2006; 108: 87–8a, abstract 284.
 55. Thomas D. A., Kantarjian H., Cortes J. et al. Outcome after frontline therapy with Hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen for adults with de novo or minimally treated Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; 112: 1008, abstract 2931.
 56. Lee K. H., Lee J. H., Choi S. J. et al. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2005; 19: 1509–16.
 57. Yanada M., Takeuchi J., Sugiura I. et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 460–6.
 58. Wassman B., Pfeifer H., Goekbuget N. et al. Alternating versus concurrent schedule of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Blood* 2006; 108: 1469–77.
 59. Delannoy A., Delabesse E., Lheritier V. et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFRO9 study. *Leukemia* 2006; 20: 1526–32.
 60. Vignetti M., Fazi P., Cimino G. et al. Imatinib plus steroids induced complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007; 109: 2068–76.
 61. Ottmann O. G., Wassmann B., Pfeifer H. et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Cancer* 2007; 109: 2068–76.
 62. Burke M. J., Trotz B., Luo X. et al. Allo-hematopoietic transplantation for Ph chromosome-positive ALL: impact of imatinib on relapse and survival. *Bone Marrow Transpl.* 2009; 43: 107–13.
 63. Shin H.-Y., Chung J. S., Cho G. I. Imatinib interim therapy between chemotherapeutic cycles and in vivo purging prior to autologous stem cell transplantation followed by maintenance therapy is a feasible treatment strategy in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transpl.* 2005; 36: 917–8.
 64. Carpenter P. A., Snyder D. S., Flowers M. E. D. et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2007; 109: 2791–3.
 65. Fielding A. K., Richards S. M., Lazarus H. M. et al. Does imatinib change the outcome in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults? Data from the UKALLXII/ECOG2993 study. *Blood* 2007; 110: 10a, abstract 8.
 66. Thomas D. A., Kantarjian H. M., Ravandi F. et al. Long-Term Follow-Up after Frontline Therapy with the Hyper-CVAD and Imatinib Mesylate Regimen in Adults with Philadelphia (Ph) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2007; 110: 10a–11a, abstract 9.
 67. Morra E., Michallet M., Steegmann J. et al. Real Life Rates of Disease Monitoring in Clinical Practice in Europe. *Blood* 2007; 118(1): abstract 1959.
 68. Kantarjian H., Giles F., Wunderle L. et al. Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia-positive ALL. *New Engl. J. Med.* 2006; 354: 2542–55.
 69. Larson R., Ottman O., Kantarjian H. et al. A Phase II study of nilotinib, administered to imatinib resistant or intolerant patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in blast crisis (BC) or relapsed/refractory Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 18S.
 70. Talpaz M., Shah N. P., Kantarjian H. et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New Engl. J. Med.* 2006; 354: 2531–41.
 71. Ottmann O., Dombret H., Martinelli G. et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007; 110: 2309–15.
 72. Foa R., Vitale A., Guarini A. et al. Line treatment of adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. Final results of the GIMEMA LAL 1205 study. *Blood* 2008; 112: 119, abstract 305.
 73. Rousset Ph., Cayuela G.-M., Recher Ch. et al. Dasatinib (Sprycel) and Chemotherapy for first-line treatment in elderly patients with de novo Philadelphia positive ALL: results of the first 22 patients included in the EWALL-Ph-01 trial (on behalf of the European working group on adult ALL (EWALL)). *Blood* 2008; 112: 1004, abstract 2920.
 74. Ravandi F., Thomas D., Kantarjian H. et al. Phase II study of combination of hyper-CVAD with dasatinib in frontline therapy of patients with Philadelphia chromosome(Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2008; 112: 1005, abstract 2921.
 75. Takayama N., Sato N., O'Brien S. G. et al. Imatinib mesylate has limited activity against the central nervous system involvement of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia due to poor penetration into cerebrospinal fluid. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 106–8.
 76. Porkka K., Koskenvesa P., Lundan T. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome positive leukemia. *Blood* 2008; 112: 1005–12.

Благодарности

Автор выражает благодарность компании Bristol-Myers Squibb за чрезвычайно ценную информационную поддержку.