

Терапия Rh-положительного острого лимфобластного лейкоза. Результаты исследовательской группы RALL

Ю.Р. Давидян¹, Е.Н. Паровичникова¹, В.В. Троицкая¹, А.Н. Соколов¹,
Г.А. Клясова¹, Л.А. Кузьмина¹, Е.В. Домрачева¹, А.В. Мисюрин¹, Н.Д. Хорошко¹,
С.Н. Бондаренко², Т.В. Рыльцова³, О.С. Самойлова⁴, Т.С. Капорская⁵,
Е.В. Кондакова⁶, В.Г. Савченко¹

Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: results of the RALL study group protocol

Y.R. Davidyant¹, E.N. Parovichnikova¹, V.V. Troitskaya¹,
A.N. Sokolov¹, G.A. Klyasova¹, L.A. Kuzmina¹,
E.V. Domracheva¹, A.V. Misyurin¹, N.D. Khoroshko¹,
S.N. Bondarenko², T.V. Ryltsova³, O.S. Samoilova⁴,
T.S. Kaporskaya⁵, E.V. Kondakova⁶, V.G. Savchenko¹

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the results of combined application of tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. In this study, except Hematological Research Center in Moscow, participated 5 more hematological centers (Saint-Petersburg, Tula, Nizhny Novgorod, Irkutsk, Surgut). Results of the induction and postremission therapy proved to be very optimistic. However, there was a high toxicity and low reproducibility of treatment program that formed the basis for creating a new protocol of treatment for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in different age groups.

Keywords: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, molecular remission, tyrosine kinase inhibitors, stem cell transplantation.

¹ Hematological Research Center Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

² State Medical University, St.-Petersburg

³ Regional Hospital, Tula

⁴ Regional Hospital, Nizhny Novgorod

⁵ Regional Hospital, Irkutsk

⁶ Regional Hospital, Surgut

Контакты: jud@yandex.ru

Принято в печать: 16 января 2012 г.

РЕФЕРАТ

Целью настоящего исследования стал анализ результатов сочетанного применения ингибиторов тирозинкиназ и химиотерапии у больных с Rh-положительным острым лимфобластным лейкозом. В настоящем исследовании кроме ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ приняли участие еще 5 гематологических центров (Санкт-Петербург, Тула, Нижний Новгород, Иркутск, Surgut). Результаты индукционной и постремиссионной терапии оказались весьма оптимистичными. Однако отмечалась высокая токсичность и низкая выполнимость программы лечения, что послужило основанием для создания нового протокола лечения больных с Rh-положительным острым лимфобластным лейкозом в различных возрастных группах.

Ключевые слова:

Rh-положительный острый лимфобластный лейкоз, молекулярная ремиссия, ингибиторы тирозинкиназ, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

ВВЕДЕНИЕ

Биологические характеристики лейкозного процесса определяют клиническое течение заболевания. Частота острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) с транслокацией t(9;22) (Rh-положительного ОЛЛ) значительно увеличивается с возрастом. В эру до применения ингибиторов тирозинкиназ обнаружение транслокации t(9;22) и/или химерного транскрипта bcr-abl свидетельствовало о крайне неблагоприятном прогнозе как в достижении ремиссии, так и ее продолжительности (табл. 1).

По данным большинства публикаций, частота достижения полной ремиссии при Rh-положительном ОЛЛ до применения ингибиторов тирозинкиназ составляла 65–90 % у больных моложе 40 лет и 40–60 % у больных старше 60 лет. Эти данные сопоставимы с частотой достижения ремиссии при ОЛЛ без хромосомных аберраций. Однако

продолжительность ремиссий до появления ингибиторов тирозинкиназ была очень короткой и составляла у большинства пациентов 8–16 мес.

Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у больных в первой ремиссии Rh-положительного ОЛЛ заметно улучшило результаты терапии. G.G. Laport и соавт. опубликовали результаты лечения 79 больных с Rh-положительным ОЛЛ, которым проводили терапию с 1985 по 2005 г. Медиана возраста больных составила 36 лет. 10-летняя общая выживаемость при аллоТГСК в первой ремиссии составила 54 %, а медиана времени до развития рецидива — 12 мес. [9]. Значимость ТГСК у больных в первой ремиссии Rh-положительного ОЛЛ была также показана в одном из крупнейших исследований Великобритании MRC UKALL XII/ECOG E2993. В исследовании были проанализированы данные 267 больных моложе 55 лет в

¹ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

² СПбГМУ, Санкт-Петербург

³ ОКБ, Тула

⁴ ОКБ, Нижний Новгород

⁵ ОКБ, Иркутск

⁶ ОКБ, Surgut

Таблица 1. Результаты химиотерапии больных с Ph-положительным острым лимфобластным лейкозом в эру до ингибиторов тирозинкиназ

Исследование	Число пациентов	ПР, %	Медиана ПР, мес.	Медиана ОВ, мес.
C.D. Bloomfield et al. [1]	29	46	7	11
G. Gotz et al. [2]	25	76	НД	8
R.A. Larson et al. [3]	30	70	7	11
GFCH [4]	127	59	5	НД
L.M. Secker-Walker et al. [5]	40	83	13	11
M. Wetzler et al. [6]	67	79	11	16
S. Faderl et al. [7]	67	55	8	11,3
H. Dombret et al. [8]	154	67	Нет данных	3-летняя ОВ 19%

ОВ — общая выживаемость; НД — нет данных; ПР — полная ремиссия.

первой ремиссии, наблюдавшихся с 1993 по 2004 г. После консолидации ремиссии больным выполняли родственную или неродственную аллоТГСК. В случае отсутствия донора пациенты были рандомизированы на группы, которым проводили аутологичную ТГСК или продолжали химиотерапию. АллоТГСК была выполнена 28 % больных. 5-летняя общая выживаемость у больных с родственной аллоТГСК составила 44 %, у больных с неродственной аллоТГСК — 36 %. Меньшая выживаемость при неродственной аллоТГСК, скорее всего, обусловлена большей смертностью при этом виде трансплантации. Так, смертность, связанная с трансплантацией, составила 27 % при выполнении родственной ТГСК и 39 % — при неродственной. У больных, которым была продолжена химиотерапия, 5-летняя общая выживаемость составила 19 % [10].

Применение ингибиторов тирозинкиназ радикально изменило результаты терапии Ph-положительного ОЛЛ. К препаратам I поколения ингибиторов тирозинкиназ относится иматиниб. Стратегия применения иматиниба в разных зарубежных исследованиях была различной, соответственно, отличались и результаты лечения (табл. 2).

Применение монотерапии иматинибом не позволяло добиваться длительного сохранения ремиссии. В связи с этим были использованы различные сочетания иматиниба с программами химиотерапии. Американскими, японскими и французскими исследователями были показаны результаты лечения иматинибом в суточной дозе 600 мг на фоне химиотерапии [11–14, 18]. Достижение клинико-гематологической ремиссии отмечалось у 93–96 % больных, при этом у 60 % больных в американском исследовании была достигнута и молекулярная ремиссия. Корейскими и немецкими исследователями также были представлены результаты химиотерапии в сочетании с иматинибом в различных режимах. И если К.Н. Lee и соавт. [15, 16] продемонстрировали оптимистичные результаты выживаемости при поочередном применении иматиниба с химиотерапией, то В. Wassmann и соавт. [17] показали преимущества химиотерапии на фоне непрерывного применения иматиниба. В итоге включение иматиниба в

терапию Ph-положительных ОЛЛ заметно улучшило результаты выживаемости больных как при применении иматиниба поочередно с химиотерапией, так и при одновременном использовании.

Впоследствии были созданы ингибиторы тирозинкиназ II поколения, такие как дазатиниб и nilотиниб. Препараты II поколения активны в отношении большинства мутаций bcr-abl тирозинкиназного домена у больных Ph-положительным ОЛЛ, резистентным к иматинибу.

В 2004 г. в рамках российского многоцентрового исследования по лечению острых лейкозов был также инициирован протокол терапии Ph-положительных ОЛЛ с непрерывным применением иматиниба в суточной дозе 400 мг на фоне химиотерапии. При отсутствии молекулярной ремиссии дозу препарата увеличивали до 600–800 мг в сутки. Полные ремиссии достигнуты в 85 % случаев. Однако высокая частота рецидивов на фоне химиотерапии еще раз подтвердила необходимость выполнения трансплантации костного мозга как значимого этапа лечения больных с Ph-положительным ОЛЛ [20].

С 2009 г. российской научно-исследовательской группой по изучению острых лейкозов было принято решение о комбинированном применении иматиниба в суточной дозе 600 мг на фоне программы химиотерапии «ОЛЛ-2009». Цель настоящей публикации — промежуточный анализ результатов лечения взрослых больных Ph-положительным ОЛЛ на протяжении 1,5 года.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С февраля 2010 г. по октябрь 2011 г. в исследование включено 16 больных с Ph-положительным ОЛЛ из 6 центров Российской Федерации. Программа лечения подразумевала применение иматиниба одновременно с протоколом «ОЛЛ-2009». Медиана возраста больных составила 45 лет (диапазон 19–68 лет), из 16 пациентов было 7 мужчин и 9 женщин. У всех больных было выполнено иммунофенотипическое исследование бластных клеток костного мозга. Ранний пре-B-фенотип определен у 2 пациентов, общий пре-B — у 10 и

Таблица 2. Клинические исследования по применению иматиниба в терапии первой линии у больных с Ph-положительным острым лимфобластным лейкозом

Исследование	Число пациентов	Медиана возраста, лет	Применение иматиниба с ХТ	ПР, %	Рецидивы, %	БСВ, % (годы)	ОВ, % (годы)
D.A. Thomas et al. [11, 12]	45	51 (17–84)	Одновременно	93	22	68 (3)	55 (3)
M. Yanada et al. [13], M. Towatary et al. [14]	80	48 (15–63)	Одновременно	96	26	51 (2)	58 (2)
K.H. Lee et al. [15, 16]	20	37 (15–67)	Одновременно	95	32	62 (2)	59 (2)
B. Wassmann et al. [17]	29	36 (18–55)	Поочередно	79	4	78 (3)	78 (3)
	45	41 (19–63)	Одновременно	НД	НД	61 (2)	43 (2)
A. de Labarthe et al. [18]	47	46 (21–65)	Поочередно	НД	НД	52 (2)	36 (2)
	45	45 (16–59)	Одновременно	96	19	51 (1,5)	65 (1,5)
A. Delannoy et al. [19]	30	66 (58–78)	Поочередно	72	60	58 (1)	66 (1)

БСВ — бессобытийная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; ПР — полная ремиссия; ХТ — химиотерапия.

Таблица 3. Клинико-лабораторные характеристики больных (n = 16)

Показатель	Значение
Лейкоциты, медиана (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$	19,6 (1,8–320)
Гемоглобин, медиана (диапазон), г/л	103 (40–145)
Тромбоциты, медиана (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$	48 (7–210)
Лактатдегидрогеназа, медиана (диапазон), ЕД/л	792 (162–3050)
Спленомегалия, л	9
Гепатомегалия, л	9
Нейролейкоз, л	1
Увеличенное средостение, л	0
Лимфаденопатия, л	5

пре-В — у 4. По данным литературы, Ph-позитивный ОЛЛ почти исключительно встречается при В-линейном ОЛЛ [21]. У всех больных диагноз доказан на основании обнаружения bcr-abl при использовании метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), а у 11 больных подтвержден молекулярно-биологическим методом (полимеразной цепной реакцией — ПЦР). При цитогенетическом исследовании костного мозга у 4 (25 %) пациентов были обнаружены дополнительные хромосомные aberrации:

- у 1 больного — 46,XY, +2, t(9;22), +10, +mar;
- у 1 больного — 58,XY, +x, +y, dup(1), +del(2), +4, +4, +6, t(9;22), +10, +11, +14, +18, +del(20), +der(22);
- у 2 больных — del(12)(q22).

ПРИМЕЧАНИЕ. Плюс перед номером хромосомы означает присутствие дополнительной хромосомы; t — транслокация, означает, что участок хромосомы переместился с одной хромосомы на другую; mar — маркерная хромосома, представляет собой перестроенную хромосому, которая не может быть отнесена ни к одной паре хромосом; dup — дупликация, означает повторение участка хромосомы, ограниченного указанными точками разрыва; del — делеция, означает потерю хромосомного участка; der — дериват хромосомы, обозначает структурные перестройки в двух хромосомах и более, а также несколько перестроек в одной и той же хромосоме.

При Ph-позитивном ОЛЛ часто встречаются разнообразные дополнительные хромосомные aberrации. Определяются как потери, так и приобретения целых хромосом или их частей, чаще это делеции длинного плеча одной или нескольких хромосом [22].

Клинико-лабораторные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 3. Лейкоцитоз $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше отмечался у 6 больных, активность лактатдегидрогеназы в 2 раза выше нормы — у 7 больных.

Больные, которые на разных этапах терапии были сняты с протокола, но продолжали лечение и наблюдались у гематологов, включены в протокол и не цензурированы на момент снятия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Протокол лечения предусматривал морфологическое исследование костного мозга после предфазы преднизолоном в дозе $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 8-й день лечения. Сведения по итогам предфазы были представлены по 14 пациентам, из которых у 6 больных ОЛЛ был нечувствительным к преднизолону. Преднизолон был заменен на дексаметазон у 5 из этих 6 пациентов, а одному продолжена монотерапия ингибитором тирозинкиназы. Результаты индукционной терапии отражены в табл. 4.

Согласно представленным данным, клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 87,5 % взрослых больных с Ph-позитивным ОЛЛ. Молекулярный монито-

Таблица 4. Результаты индукционной терапии

Показатель	Число больных, n/N
Полная ремиссия (35-й день терапии)	14/16 (87,5%)
Молекулярная полная ремиссия	
Через 1,5 мес. терапии	3/8 (37,5%)
Через 2,5 мес. терапии	4/8 (50%)
Резистентность	1/16 (6,3%)
Смерть в фазу индукции	1/16 (6,3%)

ринг химерного транскрипта bcr-abl был выполнен только у 8 больных, у 3 из них молекулярная ремиссия была достигнута уже через 1,5 мес. терапии, еще у 1 больного — через 2,5 мес. У остальных 4 из 8 пациентов отмечался Ph-позитивный ОЛЛ, резистентный к иматинибу. Молекулярная ремиссия была констатирована при полном отсутствии химерного транскрипта bcr-abl, определяемого методом ПЦР с чувствительностью 10^{-4} . Таким образом, 50 % больных достигали молекулярной ремиссии после 2,5 мес. терапии ингибиторами тирозинкиназ. В ранее проведенном российской группой исследовании этот показатель составлял 35 % [20]. По данным испанского исследования РЕТНЕМА, молекулярная ремиссия у больных с Ph-позитивным ОЛЛ достигается в 42 % случаев после 1-го курса консолидации ремиссии, т. е. после почти 2 мес. лечения иматинибом [23]. Сопоставимые результаты были также продемонстрированы южнокорейской группой исследователей: у 45,8 % больных была достигнута молекулярная ремиссия после 8 нед. терапии иматинибом [24].

Рефрактерная форма ОЛЛ была зарегистрирована только у одной пожилой больной 68 лет. В связи с токсичностью химиотерапевтического воздействия пациентке проводили монотерапию иматинибом, впоследствии больная была переведена на терапию для пожилых больных ОЛЛ в сочетании с иматинибом. Однако больная погибла вследствие прогрессирования заболевания. Один больной умер во время индукции ремиссии на 23-й день лечения в связи с развитием тромбозомболии легочной артерии.

На этапе индукции была проанализирована информация об инфекционных осложнениях, геморрагическом синдроме, наличии и длительности цитопении (табл. 5). Это может служить косвенным показателем токсичности обсуждаемого этапа лечения.

Было выяснено, что во время 1-й фазы индукционной терапии у 6 из 10 больных, о которых есть информация, отмечалась лейкопения менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Во время 2-й фазы индукции цитопения зарегистрирована у 4 из 9 проанализированных пациентов. У подавляющего большинства больных наблюдались различные инфекционные осложнения. Следует отметить, что инфекционные осложнения развивались с одинаковой частотой при применении иматиниба как во время одновременного приема с преднизолоном, так и с дексаметазоном. Такие инфекции, как пневмония, сепсис, стоматит, регистрировались у 9, 2 и 7 из 12 больных соответственно.

При выполнении протокола терапии «ОЛЛ-2009» в сочетании с иматинибом также отмечались следующие осложнения: токсический гепатит — у 3 из 12 проанализированных

Таблица 5. Осложнения индукционной терапии

Показатель	Число больных, n/N
Инфекционные осложнения	12/15 (80%)
Геморрагический синдром	8/14 (57%)
Цитопения во время 1-й фазы индукции	6/10 (60%)
Медиана длительности (диапазон), дни	12 (5–19)
Цитопения во время 2-й фазы индукции	4/9 (44%)
Медиана длительности (диапазон), дни	5 (4–11)

больных, полинейропатия — у 4 из 12 и тромбозы — у 4 из 12. Изучая токсичность протокола, мы проанализировали осложнения терапии L-аспарагиназой, которая была оценена у 13 пациентов. Анафилактический шок имел место у 1 больного, в связи с чем ему в дальнейшем заменили нативную аспарагиназу на пегилированную. У 1 больного отмечена тромбоэмболия легочной артерии. Тромбозы развились у 2 пациентов, одному из которых терапию аспарагиназой прекратили. У 4 больных констатированы токсические гепатиты различной степени тяжести.

О токсичности непрерывной терапии ингибиторами тирозинкиназ на фоне стандартного протокола лечения для Ph-негативных ОЛЛ свидетельствовала низкая выполняемость терапии. Из 16 больных, включенных в исследование, 7 сняты с протокола и переведены на другие режимы терапии. Еще у 3 пациентов протокол выполнялся с различными отклонениями, снижениями доз препаратов и интенсивности воздействия. Высокодозное химиотерапевтическое воздействие удалось выполнить 8 больным: 3 — курсы высокодозной консолидации, 5 — ТГСК. Родственная аллоТГСК проведена 3 пациентам, неродственная аллоТГСК — 1, аутологичная ТГСК — 1.

Необходимо отметить, что у 5 из 16 больных на разных этапах лечения ингибитор тирозинкиназ был заменен на препарат II поколения. У 2 больных терапия дазатинибом начата в связи с констатированным молекулярным рецидивом при сохранении клинико-гематологической ремиссии через 5 и 6 мес. соответственно. 2 пациентам дазатиниб назначен с учетом рефрактерности Ph-позитивного ОЛЛ по данным молекулярного мониторинга транскрипта *bcr-abl*, несмотря на наличие клинико-гематологической ремиссии. Молекулярная резистентность заболевания была констатирована через 4 и 5 мес. лечения иматинибом. В первой линии терапии дазатиниб был назначен 1 больному.

Результаты постремиссионного периода, несмотря на отклонения от программы лечения, оказались весьма оптимистичны. На момент анализа живы 12 из 16 пациентов. У всех больных сохраняется клинико-гематологическая ремиссия. Рецидив не был зарегистрирован ни у одного больного. В ремиссии умер 1 больной на этапе консолидации.

Долгосрочные результаты при длительности наблюдения 17 мес. могут быть охарактеризованы как удовлетворительные. Так, общая выживаемость составила 75 %, а безрецидивная — 92 %. При сравнении этих показателей с данными других исследований у больных с Ph-позитивными ОЛЛ при таком же сроке наблюдения можно прийти к заключению, что результаты терапии в российском исследовании не отличаются от представляемых в других работах. По данным A. de Labarthe и соавт., общая выживаемость в течение 1,5 года составила 65 %, а безрецидивная — 58 % [18]. По данным немецких исследователей, 2-летняя общая выживаемость у больных с медианой возраста 41 год при комбинированном использовании иматиниба на фоне стандартной химиотерапии составила 43 %, а 2-летняя безрецидивная выживаемость — 61 % [17].

Одновременное использование ингибиторов тирозинкиназ на фоне химиотерапии продемонстрировало достаточную эффективность, но высокую токсичность и низкую выполняемость. Частота достижения клинико-гематологической ремиссии сопоставима с литературными данными — 87,5 %. А процент достижения молекулярной ремиссии после 2,5 мес. терапии ингибиторами тирозинкиназ выше по сравнению с таковым в предшествующем российском исследовании — 50 и 35 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав токсичность и выполняемость комбинированного лечения ингибиторами тирозинкиназ с химиотерапией, стало очевидно, что для больных с Ph-позитивным ОЛЛ необходимо снижение интенсивности цитостатического воздействия. К такому же выводу пришло и большинство европейских авторов. Немецкие исследователи модифицировали индукционную терапию при Ph-позитивном ОЛЛ с включением таких препаратов, как винкристин, дексаметазон и пегилированная аспарагиназа, на фоне непрерывного применения иматиниба у больных моложе 55 лет [25]. Также в терапии первой линии все чаще включают ингибиторы тирозинкиназ II поколения, что позволяет у ряда больных преодолеть первичную или развивающуюся резистентность к иматинибу [26–28].

Несмотря на достижение оптимистичных результатов при применении ингибиторов тирозинкиназ у больных с Ph-позитивным ОЛЛ, выполнение ТГСК остается значимым этапом лечения, способствующим сохранению длительной ремиссии. В настоящее время показано, что назначение ингибиторов тирозинкиназ после успешно выполненной ТГСК позволяет в ряде случаев избежать развития рецидива и продлить достигнутый эффект [29, 30].

Проанализировав собственные результаты терапии в 2 исследованиях по Ph-позитивному ОЛЛ, российская исследовательская группа по лечению острых лейкозов приняла решение о необходимости разработки и создания нового низкотоксичного протокола лечения больных с Ph-позитивным ОЛЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bloomfield C.D., Goldman A.L., Alimena G. et al. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986; 67: 415–20.
2. Gotz G., Weh H.J., Walter T.A. et al. Clinical and prognostic significance of the Philadelphia chromosome in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Ann. Hematol.* 1992; 64: 97–100.
3. 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 B study 8811. *Blood* 1995; 85: 2025–37.
4. The Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A collaborative study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood* 1996; 87: 3135–42.
5. Secker-Walker L.M., Prentice H.G., Durrant J. et al. Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRS trial UKALL XA. MRS ADULT Leukaemia Working Party. *Br. J. Haematol.* 1997; 96: 601–10.
6. Wetzler M., Dodge R.K., Mrozek K. et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia Group B experience. *Blood* 1999; 93: 3983–93.
7. Faderl S., Kantarjian H.M., Thomas D.A. et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2000; 36: 263–73.
8. Dombret H., Gabert 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.
9. Laport G.G., Alvarnas J.C., Palmer J.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 total body irradiation-etoposide regimen. *Blood* 2008; 112: 903–9.
10. Fielding A.K., Rowe J.M., Richards S.M. et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia confirms superiority of allogeneic transplant over chemotherapy in the pre-imatinib era: Results from the international ALL trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009; 113: 4489–96.
11. 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.
12. Thomas D.A., Kantarjian H.M., Cortes J. et al. Outcome after frontline therapy with the hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen for adults with de novo or minimally treated Philadelphia Chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2008; 112: Abstr. 2931.

13. 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.
14. Towatary M., Yanada M., Usui N. et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004; 104: 3507–12.
15. 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.
16. Lee K.H., Kim Y.J., Min C.K. et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105: 3449–57.
17. Wassmann B., Pfeifer H., Goekbuget N. et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2006; 108: 1469–77.
18. de Labarthe A., Rousselot P., Huguet-Rigal F. et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109: 1408–13.
19. 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 AFR09 study. *Leukemia* 2006; 20: 1526–32.
20. Паровичникова Е.Н. Результаты лечения Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу ГНЦ РАМН. *Клин. онкогематол.* 2010; 3(1): 75.
21. Faderl S., Kantarjian H., Thomas D. Outcome of Philadelphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2000; 36: 263–73.
22. Wetzler M., Dodge R., Mrozek K. et al. Additional cytogenetic abnormalities in adult with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. A study of the cancer and leukemia group B. *Br. J. Haematol.* 2004; 124: 275–88.
23. Ribera J.M., Oriol A., Gonzalez M. et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica* 2010; 95(1): 87–95.
24. Lee S.H., Kim Y.J., Chung N.G. et al. The extent of minimal residual disease reduction after the first 4-week imatinib therapy determines outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2009; 115: 561–70.
25. Gokbuget N., Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin. Hematol.* 2009; 46(1): 64–75.
26. Ravandi F., Thomas D.A., Kantarjian H.M. 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: Abstr. 1005.
27. Rousselot P., Cayuela J.M., Recher C. et al. Dasatinib 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: Abstr. 1004.
28. Foa R., Vitale A., Guarini A. et al. Line treatment of adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. Final results of the GIMEMA LAL1205 study. *Blood* 2008; 112: Abstr. 305.
29. 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.
30. Ravandi F., Kebriaei P. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2009; 23: 1043–63.

