

В.Г. Мустяцэ^{1,2}

BCR-ABL1-позитивный и BCR-ABL1-негативный острые лимфобластные лейкозы: описание трёх клинических случаев и обзор литературы

¹Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. Тестемицану, г. Кишинёв, Республика Молдова

²Институт Онкологии, г. Кишинёв, Республика Молдова

Введение. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у взрослых проявляет экспрессию гена BCR-ABL1 у 25-40% пациентов, непредсказуемость прогноза и неблагоприятное социально-экономическое воздействие в резистентных случаях.

Целью исследования было сравнительное описание результатов лечения и прогноза в клинических случаях с BCR-ABL1+ и BCR-ABL1-негативным (BCR-ABL1-) ОЛЛ.

Материалы и методы. Представлен анализ трёх женщин в возрасте 31, 43 и 67 лет с ОЛЛ, которые проходили лечение в Институте онкологии Молдовы в период с 2012 по 2021 гг. Диагнозы подтвердили с помощью цитохимического исследования костного мозга (КМ), иммунофенотипирования и количественной ПЦР в режиме реального времени образцов периферической крови (ПК).

Результаты. Пациентка 43 лет с 3-летним анамнезом излеченного рака левой молочной железы обратилась в гематологическое отделение с умеренной гепатоспленомегалией, лейкоцитозом 75000/мкл, повышением лактатдегидрогеназы до 570 U/Лв ПК и количества бластных клеток L3 до 55% в КМ. Транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL1 составлял 44,65%. У пациенток с BCR-ABL1-ОЛЛ были незначительная гепатоспленомегалия, нормальные уровни лактатдегидрогеназы в ПК. У больной 31 года выявлены лейкоцитоз 14000/мкл и 70% бластных клеток в КМ. У пациентки 67 лет обнаружены лейкопения 1900/мкл, лимфоцитоз 69% в ПК и 83,3% бластных клеток в КМ. В качестве терапии первой линии применялась схема ALL-BFM. Полный гематологический ответ был достигнут при BCR-ABL1- ОЛЛ. Пациентка с BCR-ABL1+ ОЛЛ была переведена на лечение по протоколу AVAMP в сочетании с иматинибом, с достижением нестабильного частичного гематологического ответа.

Заключение. Результаты лечения пациенток с ОЛЛ позволяют рассматривать более выраженную сплено- и гепатомегалию, вы-

сокий лейкоцитоз и уровень лактатдегидрогеназы в ПК, вариант L3 и положительный транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL1, как неблагоприятные прогностические факторы.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL1, лечение, таргетная химиотерапия, прогноз

Для цитирования: Мустяцэ В.Г. BCR-ABL1-позитивный и BCR-ABL1-негативный острые лимфобластные лейкозы: описание трёх клинических случаев и обзор литературы. Вопросы онкологии. 2023;69(1):143-148. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-143-148

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) представляет собой сравнительно частый злокачественный лимфопролиферативный процесс в структуре заболеваемости взрослых гематологическими опухолями с первичным поражением костного мозга, который поражает в основном работоспособное население, проявляет непредсказуемость прогноза и неблагоприятное социально-экономическое воздействие в резистентных случаях. Около 25-40% взрослых пациентов имеют BCR-ABL1-позитивный (BCR-ABL1+) ОЛЛ [1, 2, 18]. Частота обнаружения BCR-ABL1-подобного ОЛЛ в США составляет 21% случаев ОЛЛ из В-линейных предшественников и достигает пика в 27% в возрастной группе 21-39 лет [3, 4]. Эти показатели расходятся с европейскими, согласно которым наибольшая частота отмечается у пациентов в возрасте 16-20 лет (19-25%) и затем снижается в 21-39 лет (18-19%) [3, 4]. Однако пик заболеваемости Ph+ ОЛЛ приходится на 60 и более лет [17]. Существует несколько принципиальных подходов в диагностике данной подгруппы ОЛЛ. Связаны они как с различными технологическими платформами для детекции BCR-ABL1+ ОЛЛ, так и с разными диагностическими мишенями: мультиплексная ПЦР, технология флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), секвенирова-

ние нового поколения. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние два десятилетия как в биологии, так и в терапии BCR-ABL1+ ОЛЛ, эта подгруппа заболеваний по-прежнему представляет собой серьезную проблему из-за частых рецидивов и их резистентности к стандартной химиотерапии [5, 6]. Своевременная и точная диагностика помогает оценить риск прогрессирования лейкоза и разработать персонализированное лечение. В эру до ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) достижение полной ремиссии встречалось реже, чем в случаях с BCR-ABL1-негативным (BCR-ABL1-) ОЛЛ, будучи ниже 70% у всех пациентов, с показателем общей выживаемости менее 20% и различными исходами в зависимости от постиндукционного лечения [7]. В тоже время подростки и молодые люди с BCR-ABL1-ОЛЛ представляют собой уникальную популяцию пациентов с непропорционально низкой выживаемостью по сравнению с детьми младшего возраста [9]. Ph-подобный ОЛЛ обычно связан с более агрессивной эволюцией, отрицательными ответами и более низкими показателями выживаемости [10]. Пациенты с BCR-ABL1+ ОЛЛ традиционно имели неблагоприятный прогноз, и длительная выживаемость отмечалась среди пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток (алло-ТСК) в первой полной ремиссии [7]. Однако осуществимость алло-ТСК у пожилой категории пациентов ограничена. Разработка более эффективных ИТК в начале 2000-х годов резко улучшила прогноз больных с BCR-ABL1+ ОЛЛ, с частотой достижения полного гематологического ответа выше 90%, возможностью глубокого молекулярного ответа и длительной выживаемостью в совокупности с хорошей толерантностью. ИТК стали краеугольным камнем лечения Ph+ ALL, а их высокая эффективность привела к развитию тактики химиотерапии пониженной интенсивности. Последующее введение блинатумомаба в клиническую практику при ОЛЛ позволило разработать стратегию лечения без химиотерапии.

Целью исследования было сравнительное описание результатов лечения в клинических случаях с BCR-ABL1+ и BCR-ABL1-отрицательным (BCR-ABL1- ОЛЛ).

Материалы и методы

Выполнен описательный анализ первичных клинических и лабораторных данных пациентов с BCR-ABL1+ и BCR-ABL1- ОЛЛ, что позволило провести их обобщение и выявить некоторые клинико-гематологические корреляции. Представленное исследование включило три клинических случая с BCR-ABL1+ и BCR-ABL1- ОЛЛ. Эти пациенты проходили лечение и наблюдение в Инсти-

туте Онкологии Республики Молдова в период с 2012 по 2021 гг. Все пациенты были женщинами 31, 43 и 67 лет соответственно. Все пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных. Диагнозы подтвердили с помощью цитохимического исследования костного мозга, иммунофенотипирования и количественной ПЦР в режиме реального времени образцов периферической крови. Морфологический тип злокачественного гематологического новообразования определялся в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей ВОЗ [8]. Транскрипт BCR-ABL p210 был обнаружен в образцах костного мозга и периферической крови у пациентки 43 лет. Сбор информации для исследования и нарративного обзора литературы осуществлялся путем анализа данных специализированных международных библиографических источников и официальной статистики по соответствующему злокачественному лимфопролиферативному новообразованию. Для достижения поставленной цели был проведен поиск научных медицинских публикаций по базам данных GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari по ключевым словам: «острый лимфобластный лейкоз», «заболеваемость», «транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL1», «диагностика», «лечение», «таргетная химиотерапия», «смертность», «выживаемость», «прогноз».

Результаты

На момент постановки диагноза пациентки имели показатель функционального состояния 3 по шкале ECOG-WHO.

Пациентка 43-летнего возраста имела 3-летний анамнез излеченного солидного рака левой молочной железы T1N0M0 до того, как был поставлен диагноз BCR-ABL1+ ОЛЛ L3. Стабильная полная ремиссия была получена после хирургического лечения и лучевой терапии с последующими 4 циклами адьювантной химиотерапии. Она обратилась в наше гематологическое отделение с умеренным увеличением селезенки и печени, лейкоцитозом до 75000/мкл, повышением лактатдегидрогеназы до 570 U/L, количества бластных клеток до 68% в периферической крови и 55% в аспирате костного мозга (табл. 1). Транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL составлял 44,65%.

У пациентки 31 года с BCR-ABL1- ОЛЛ были отмечены незначительная гепато-, спленомегалия и нормальный уровень лактатдегидрогеназы в крови (253 U/L). Лабораторные исследования выявили повышение уровня лейкоцитов до 14000/мкл, 47% бластных клеток в периферической крови и 70% в аспирате костного мозга.

У пациентки 67 лет с BCR-ABL1- ОЛЛ было обнаружено незначительное увеличение селезенки и печени и нормальный уровень лактатдегидрогеназы в крови (322 U/L). Гематологическое обследование выявило лейкопению 1900/мкл, лимфоцитоз 69% в периферической крови и 83,3% бластных клеток в аспирате костного мозга.

Морфологический вариант ОЛЛ L2 был подтвержден в двух BCR-ABL1– случаях, вариант ОЛЛ L3 — в BCR-ABL1+ случае. У всех пациенток иммунофенотипирование клеток периферической крови не определило экспрессию CD20.

Схема ALL-BFM 90 применялась в качестве терапии первой линии у всех пациенток. Стабильный полный гематологический ответ был достигнут у пациенток с BCR-ABL1– ОЛЛ L2 в течение одного мес после начала индукционной химиотерапии. Показатель функционального состояния по шкале ECOG-WHO был восстановлен до 0 и 1 соответственно возрасту. У пациентки 43 лет с BCR-ABL1+ ОЛЛ L3 не удалось получить гематологический ответ, и она была переведена на лечение второй линии по протоколу AVAMP в сочетании с таргетной терапией иматинибом в суточной дозе 600 мг. У данной пациентки был достигнут нестабильный частичный гематологический ответ на химиотерапию в режиме AVAMP в комбинации с мезилатомиматиниба. Показатель функционального состояния по шкале ECOG-WHO был восстановлен до 2. Выживаемость в данном клиническом случае составила 21 мес.

Анализ клинико-лабораторных данных и эволюции трёх случаев с ОЛЛ позволяет предполагать, что отсутствие выраженного пролиферативного синдрома, транскрипта p210 химерного гена BCR-ABL1 и нормальный уровень лактатдегидрогеназы сочетаются с лучшим прогнозом. Прогностическое значение уровня лактатдегидрогеназы, доказанное при агрессивных гистологических типах злокачественных лимфом, нуждается в дальнейшем исследовании при ОЛЛ и может послужить дополнительным фактором риска наряду с возрастом, лейкоцитозом и кинетикой ответа на лечение [20].

Обсуждение

Заболеваемость ОЛЛ увеличивается в возрастной группе подростков и молодых людей. По данным нарративного обзора литературы, 60-65% случаев всех ОЛЛ приходятся на линейные лейкозы [4]. Лейкозы, возникшие из ранних В-клеток-предшественников (В-I и В-II варианты), преобладают у детей, составляя у взрослых половину всех случаев ОЛЛ (72-80% и 55-57% соответственно). В отличие от Т-линейных, при В-линейных ОЛЛ четко прослеживаются корреляции хромосомных аномалий с другими клиническими и гематологическими показателями.

Представляют большой практический интерес публикации по лечению ОЛЛ, особенно у подростков и молодых взрослых ввиду неблагоприятного прогноза. Прогноз у детей обычно

благоприятный. Прогноз у взрослых хуже, особенно при преобладании бластных клеток с морфологией L2 и L3. У детей В-II ОЛЛ ассоциирован с юным возрастом (до 9 лет), низким числом лейкоцитов в периферической крови в момент постановки диагноза. Пятилетний период безрецидивной выживаемости составил в среднем 65% (95% доверительный интервал — 63-68%) [13]. К клиническим параметрам, ухудшавшим прогноз В-II ОЛЛ, относились возраст (старше 9 лет), изначально высокое число лейкоцитов ($>20 \times 10^9/\text{л}$) и мужской пол [13].

Данные на популяционном уровне доступны через Программа USSEER выявили резкое снижение показателя 5-летней выживаемости с 75% в возрасте 17 лет до 48% в 20 лет, называемого обрывом выживаемости. Все генетические аберрации, обычно связанные с благоприятным прогнозом, такие как гипердиплоидия и ETV6-RUNX1, снижаются по распространенности за пределами детского возраста [10, 11]. Однако многие высоко рискованные аберрации, такие как Ph-позитивное BCR-ABL1 слияние и перегруппировки KMT2A (MLL), после 50 лет встречаются чаще. Недавно описанный подтип высокого риска Ph-подобный ОЛЛ представляет собой биологически разнообразную нозологическую сущность, которая проявляет профили экспрессии генов аналогичные Ph-позитивным ОЛЛ, но при этом отсутствует слияние BCR-ABL1. Ph-подобный и BCR-ABL1+ ОЛЛ обычно ассоциируется с более агрессивным течением, отрицательными ответами на лечение и сниженными показателями выживаемости. Данные литературы оказались сопоставимыми с результатами лечения представленного нами клинического случая с BCR-ABL1+ ОЛЛ.

В исследовании А.В. Пшонкина и соавт. проанализированы результаты терапии 368 пациентов с первичным ОЛЛ в возрасте 15-18 лет, зарегистрированных в базе российско-белорусской исследовательской группы с 2002 по 2014 гг. [12]. Целью анализа была оценка эффективности различных поколений протокола у подростков и прогностического значения различных факторов риска для поиска путей дальнейшей оптимизации терапии в этой возрастной группе. Безрецидивная выживаемость подростков 15-18 лет составила $56 \pm 5\%$ в исследовании ALLMB-2002 и $57 \pm 6\%$ — в ALL-MB-2008. Авторы не получили различий в выживаемости в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток. Однако при анализе по группам риска худшие результаты были получены у пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников группы высокого риска. Не отмечено различий в показателях выживаемости в зависимости от пола. Одной из основных проблем является высокая токсичность терапии у

больных данной возрастной группы. Показатель летальности, связанной с терапией, составил 13,2% и 12%, по данным ALL-MB-2002 и ALL-MB-2008, соответственно. Основной причиной смерти были инфекционные осложнения.

Введение иматиниба в первую линию терапии пациентов с Ph1+ОЛЛ явилось наглядным примером успешного применения таргетной терапии при лечении детского острого лейкоза. Результаты исследования эффективности ИТК продемонстрировали 3-летнюю безрецидивную выживаемость в 88% случаев, что было в два раза выше, чем в группах контроля. Пациенты с BCR-ABL1+ ОЛЛ, получающие химиотерапию с постоянным приемом иматиниба, имели такие же показатели 5-летней безрецидивной выживаемости, что и пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток от родственных или неродственных доноров (соответственно 71; 64 и 63%; $p=0,77$). Ретроспективный анализ пациентов, получивших ИТК и развивших рецидивы после лечения, показал, что их частота не отличалась от показателей у пациентов с не Ph1+ ОЛЛ высокого риска, получивших лечение в ходе одновременно проводимых исследований, что позволяет рассчитывать на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в качестве терапии спасения [14, 15].

В исследовании COGAALL1122 с участием пациентов с BCR-ABL1+ ОЛЛ иматиниб был заменен на ИТК второго поколения дазатиниб. Результаты лабораторных исследований продемонстрировали лучшее проникновение в центральную нервную систему дазатиниба в сравнении с иматинибом. Исследование COGAALL0622 фазы I/II выявило хорошую переносимость и быстро наступающую эффективность дазатиниба в сочетании с химиотерапией у исследованных больных [16].

На сегодняшний день понатиниб является наиболее активным в отношении большинства известных мутаций гена BCR-ABL1 и считается единственным ИТК с активностью в отношении субклонов Ph+ ОЛЛ с мутацией T315I [18, 19]. Понатиниб показал клиническую активность при рецидивирующем или рефрактерном Ph+ ОЛЛ. В одном из первых исследований, в котором описывалась активность и переносимость понатиниба в комбинации с преднизолоном у неподходящих для ТСГК пациентов с Ph+ ОЛЛ, данный режим имел многообещающую клиническую активность. Через 24 нед 86,4% пациентов находились в полной гематологической ремиссии, а в целом 95,5% пациентов достигли полной гематологической ремиссии во время лечения. Медиана продолжительности полной гематологической ремиссии не была достигнута (95% доверительный интервал — 20,7,

NE). Через 24 нед у 54,5%, 40,9% и 31,8% пациентов наблюдались полная цитогенетическая ремиссия, полная молекулярная ремиссия и большая молекулярная ремиссия соответственно. Медиана продолжительности полной цитогенетической ремиссии и полной молекулярной ремиссии не была достигнута (95% доверительный интервал — 21,91, NE) и 11,6 мес (95% доверительный интервал — 4,53-20,90) соответственно. Плато полной гематологической ремиссии, полной цитогенетической ремиссии, наблюдавшиеся на графиках Каплана-Мейера, и общая выживаемость через 30 мес, также обнадеживали [18].

Следует отметить меньшую определенность в характеристике прогностических факторов риска у взрослых больных ОЛЛ по сравнению с пациентами детского и подросткового возраста [20, 21]. В Европе 5-летняя общая выживаемость увеличилась с 29,8% в 1997-1999 гг. до 41,1% в 2006–2008 гг. ($P < 0,0001$), по-прежнему находясь в зависимости от возраста. По сравнению с контрольной группой (возраст 15-54 лет: общая выживаемость $>50%$), общая выживаемость составляла $<30%$ в возрастной группе 55-64 года (коэффициент риска 2,05) и $<20%$ в возрастной группе ≥ 65 лет (коэффициенты риска 2,71 и 3,75) [22]. Группы клинического риска дополнительно определяется факторами, связанными с заболеванием, и host-факторами, а индивидуальный прогноз определяется динамикой ответа ОЛЛ на лечение [20, 23, 24]. Старший возраст, снижение толерантности к лечению и более высокий уровень лейкоцитоза при диагностике общепризнанны как независимые переменные риска, прогнозирующие более низкую частоту и короткую продолжительность полных ремиссий. Кинетика ответа на ранние этапы лечения также всё чаще используется как прогностическая информация. Она может быть получена с помощью различных методологий и в разное время лечения, начиная от префазной терапии (ответ на преднизолон) до индукционного дня 8-15 (клиренс бластных клеток в костном мозге), окончания индукции (время достижения полной ремиссии, минимальная остаточная болезнь) и постиндукционной фазы (минимальная остаточная болезнь).

Проанализированный в нашем исследовании случай вторичного, метахронного BCR-ABL1+ ОЛЛ L3, с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы в периферической крови оказался CD20-отрицательным и резистентным к стандартной химиотерапии и мезилату иматиниба, что обусловило неблагоприятный прогноз.

По данным нарративного обзора литературы, не выявлены различия в выживаемости в зависимости от иммунофенотипа бластных

клеток. Однако при анализе по группам риска худшие результаты были получены при ОЛЛ из В-клеток-предшественников группы высокого риска [10, 12, 13, 14].

Выводы

Представленные наблюдения пациенток с ОЛЛ позволяют рассматривать более выраженную сплено- и гепатомегалию, высокий лейкоцитоз и уровень лактатдегидрогеназы в периферической крови, вариант L3 и положительный транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL1, как возможные неблагоприятные прогностические факторы.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017 Nov 9;130(19):2064–72. doi: 10.1182/blood-2017-06-743252.
2. Trevisan P. cytogenetics of leukemias: identifying genetic abnormalities with clinical and prognostic significance. *Br. J. Med. Med. Res.* 2014;4(12):2296–311. doi: 10.9734/bjmmr/2014/7989.
3. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Друй А.Е. BCR-ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019; 18 (1): 112-126. [Tsaur GA, Olshanskaya YuV, Druy AE. BCR-ABL1-like pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019;18(1):112–26 (In Russ).]. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126.
4. Boer JM, den Boer ML. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: From bench to bedside. *Eur J Cancer*. 2017;82:203-218. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.012.
5. Horowitz NA, Rowe JM. Advances in BCR/ABL positive ALL. *Advances in Cell and Gene Therapy*. 2019;2(3):e60-e61. doi: 10.1002/acg2.60.
6. Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;133(2):130-136. doi: 10.1182/blood-2018-08-832105.
7. Saleh K, Fernandez A, Pasquier F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Cancers*. 2022;14(7):1805. doi: 10.3390/cancers14071805.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds.): *World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
9. Wang AY, Muffly LS, Stock W. Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(5):231-238. doi: 10.1200/JOP.19.00197.
10. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood*. 2017;129(5):572–81. doi: 10.1182/blood-2016-07-726588.
11. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):975-983. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7836.
12. Пшонкин А. В., Румянцева Ю. В., Литвинов Д. В. и др.. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2016; 3(1): 35-43. [Pshonkin AV, Rumyantseva YuV, Litvinov DV, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: the experience of the Moscow–Berlin. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology*. 2016;3(1):35–43. (In Russ).]. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-35-43.
13. Consolini R, Legitimo A, Rondelli R, et al. Clinical relevance of CD10 expression in childhood ALL. *The Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Haematologica*. 1998;83(11):967-73.
14. Румянцев А.Г. Перспективы таргетной терапии острого лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017; 16 (2): 62-74. [Rumyantsev AG. Prospects of targeted therapy of acute leukemias in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017;16(2):62–74. (In Russ).]. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-62-74.
15. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children’s Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28(7):1467-71. doi: 10.1038/leu.2014.30.
16. Porkka K, Koskenvesa P, Lundán 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(4):1005-12. doi: 10.1182/blood-2008-02-140665.
17. Foà R, Chiaretti S. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Longo DL, (ed.). N Engl J Med*. 2022; 386(25):2399–411. doi: 10.1056/NEJMr2113347.
18. Martinelli G, Papayannidis C, Piciocchi A, et al. INCB84344-201: Ponatinib and steroids in frontline therapy for unfit patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2022;;6(6):1742–53. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004821.
19. Parker WT, Yeung DT, Yeoman AL, et al. The impact of multiple low-level BCR-ABL1 mutations on response to ponatinib. *Blood*. 2016;127(15):1870-80. doi: 10.1182/blood-2015-09-666214.
20. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v69-v82. doi: 10.1093/annonc/mdw025.
21. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4.
22. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):931-42. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70282-7.

23. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71(1):123-31.
24. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010;150(4):389-405. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08246.x.

Поступила в редакцию 16.08.2022

Прошла рецензирование 28.11.2022

Принята в печать 22.12.2022

V.G. Musteata^{1,2}

BCR-ABL1-positive and BCR-ABL1-negative acute lymphoblastic leukaemia: description of three clinical cases and literature review

¹Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

²Institute of Oncology, Chisinau, the Republic of Moldova

Introduction. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults exhibits BCR-ABL1 gene expression in 25-40% of patients, unpredictable prognosis, and adverse socioeconomic impact in resistant cases.

Aim. To provide a comparative description of treatment outcomes and prognosis in clinical cases with BCR-ABL1-positive and BCR-ABL1-negative ALL.

Materials and methods. The study presents the analysis of three females of 31, 43 and 67 years old with ALL, treated at the Institute of Oncology of Moldova in 2012-2021. Diagnoses were confirmed by cytochemical examination of the bone marrow (BM), immunophenotyping and quantitative real-time PCR of the peripheral blood (PB).

Results. A 43-year-old patient with a 3-year history of cured left breast cancer presented to the hematology department with moderate hepatosplenomegaly, leukocytosis 75000/ μ L, and elevated lactate dehydrogenase (LDH) value to 570 U/L in PB and 55% L3 blast cell in BM. The BCR-ABL1-p210 transcript was 44.65%. Patients with BCR-ABL1-ALL had slight hepatosplenomegaly, normal levels of LDH in PB. A 31-year-old patient had leukocytosis of 14000/ μ L and blast cell count in BM of 70%. A 67-year-old patient had leukopenia 1900/ μ L, lymphocytosis 69% in PB and 83.3% of blast cells in BM. The ALL-BFM regimen was administered as first-line therapy. Complete hematologic response (HR) was achieved in BCR-ABL1-ALL. The patient with BCR-ABL1+ ALL was transferred to AVAMP protocol in combination with imatinib, achieving an unstable partial HR.

Conclusion. The results of treatment of patients with ALL allow us to consider more severe spleno- and hepatomegaly, high leukocytosis and lactate dehydrogenase level in PC, L3 type and a positive p210 transcript of the BCR-ABL1 gene, as unfavorable prognostic factors.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, p210 BCR-ABL1 transcript, treatment, targeted chemotherapy, prognosis

For citation: Musteata VG. BCR-ABL1-positive and BCR-ABL1-negative acute lymphoblastic leukaemia: description of three clinical cases and literature review. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):143-148. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-143-148

Сведения об авторе

Мустяцэ Василий Георгиевич, канд. мед. наук, доц. дисциплины гематологии, Государственный Университет Медицины и Фармации «Н. Тестемитану», Институт Онкологии, Молдова, 2025, г. Кишинэу, ул. Тестемитану, 30; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9471-7170>, vasile.musteata@usmf.md; +37368595778.

Musteata Vasile Gheorghe, PhD (Med.), Associate Prof., the Discipline of hematology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Institute of Oncology, 30 Testemitanu st., Chisinau, the Republic of Moldova, MD-2025, vasile.musteata@usmf.md, +37368595778, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9471-7170>.