

В.Г. Мустяцэ<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup>Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. Тестемицану, г. Кишинёв, Республика Молдова

<sup>2</sup>Институт 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  $\geq 65$  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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;133(2):130-136. doi: 10.1182/blood-2018-08-832105.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4.
- 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<sup>1,2</sup>

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

<sup>1</sup>Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

<sup>2</sup>Institute 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/ $\mu\text{L}$ , 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/ $\mu\text{L}$  and blast cell count in BM of 70%. A 67-year-old patient had leukopenia 1900/ $\mu\text{L}$ , 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](mailto: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](mailto:vasile.musteata@usmf.md), +37368595778, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9471-7170>.