

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-1-77-84>



Ph-позитивный и *BCR::ABL1*-подобный острый лимфобластный лейкоз у детей

Т.Т. Валиев

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23; ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Несмотря на успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей, остаются варианты заболевания, при которых показатели выживаемости больных существенно ниже. К подобным редким прогностически неблагоприятным вариантам относятся Ph-позитивный и *BCR::ABL1*-подобный острый лимфобластный лейкоз. Сложная молекулярно-генетическая диагностика, заставляющая использовать практически весь арсенал методов (включая в ряде случаев секвенирование нового поколения), позволяет установить правильный диагноз и определить показания к назначению таргетных препаратов – руксолитиниба при активации сигнального пути JAK/STAT или дазатиниба при активации *ABL1*-киназы. Проведение интенсивной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами повысило эффективность лечения и в ряде случаев позволило отказаться от ранее считавшейся обязательной опции – трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Но для разработки клинических рекомендаций по лечению *BCR::ABL1*-подобного острого лимфобластного лейкоза необходимы объединение опыта профильных центров и проведение кооперированных исследований.

Ключевые слова: Ph-хромосома, *BCR::ABL1*, острый лимфобластный лейкоз, диагностика, ингибитор тирозинкиназ, лечение, дети

Для цитирования: Валиев Т.Т. Ph-позитивный и *BCR::ABL1*-подобный острый лимфобластный лейкоз у детей. Онкогематология 2026;21(1):77–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-1-77-84>

Ph-positive and *BCR::ABL1*-like acute lymphoblastic leukemia in children

T. T. Valiev

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

In spite of success in pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment, there are disease variants, where survival rates significant lower. Such unfavorable rare examples may include Ph-positive and *BCR::ABL1*-like acute lymphoblastic leukemia. Complex molecular and genetic diagnosis, make use substantially full range of methods (including in some cases next generation sequencing) allow correct diagnosis and make indications for targeted drugs – ruxolitinib in cases of JAK/STAT activation or dasatinib, if *ABL1*-kinase activated. Intensive chemotherapy with targeted drugs increased treatment effectiveness and admit withdraw from previously obligatory option – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Nevertheless, for clinical recommendations in *BCR::ABL1*-like acute lymphoblastic leukemia treatment it is necessary to combine core facilities experience and cooperative studies.

Keywords: Ph-chromosome, *BCR::ABL1*, acute lymphoblastic leukemia, diagnosis, tyrosine kinase inhibitor, treatment, children

For citation: Valiev T.T. Ph-positive and *BCR::ABL1*-like acute lymphoblastic leukemia in children. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2026;21(1):77–84. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2026-21-1-77-84>

Введение

Современные программы лечения позволяют достичь многолетних ремиссий и выздоровления у подавляющего большинства детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), но существуют варианты ОЛЛ (10–15 %), характеризующиеся клинико-лабораторными факторами неблагоприятного прогноза. Так, возраст больных младше 1 года, лейкоцитоз $>20 \times 10^9/\text{л}$, хромосомные транслокации $t(9;22)$, $t(4;11)$, а также обнаружение гиподиплоидного набора хромосом в лейкоэмических клетках являются инициальными характеристиками, заставляющими стратифицировать больного в группу высокого риска. Но не только инициальные особенности ОЛЛ определяют прогноз — ответ на лечение также является значимым критерием. Не случайно неоптимальная редукция бластных клеток на 8, 15 и 33-й дни протокола (в частности, группы Berlin–Frankfurt–Munster, BFM) позволяет рестратифицировать больного в группу риска, предполагающую более интенсивную химиотерапию.

По мере расширения представлений о лейкозогенезе появились данные о роли минимальной остаточной (определяемой) болезни (МОБ) как о независимом прогностическом факторе при ОЛЛ. Персистенция МОБ на постиндукционном этапе лечения статистически значимо ассоциирована со снижением показателей выживаемости при ОЛЛ. Еще одним фактором неблагоприятного прогноза является обнаружение иммунофенотипических характеристик, соответствующих ЕТР-ОЛЛ (острый лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников) и цитогенетических перестроек, таких как *KMT2A::AFF1*.

Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз

В соответствии с критериями группы BFM, обнаружение Ph-хромосомы (транслокации $t(9;22)$, химерного транскрипта *BCR::ABL1*) является значимым прогностически неблагоприятным фактором [1]. При ОЛЛ у детей Ph-хромосому (*BCR::ABL1*) удается обнаружить в 3–5 % случаев, тогда как у взрослых больных — до 25–30 %. Данная цитогенетическая аномалия заставляет стратифицировать пациентов в терапевтическую группу высокого риска, что предполагает проведение интенсивной химиотерапии в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ и трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) для консолидации полученной ремиссии [2].

Как правило, при Ph-позитивном ОЛЛ встречаются и другие факторы неблагоприятного прогноза. Так, более чем в половине случаев инициальный лейкоцитоз превышает $50 \times 10^9/\text{л}$; несмотря на это, поражение

центральной нервной системы (ЦНС) происходит у 4 % больных. По данным иммунофенотипического исследования бластных клеток, при Ph-позитивном ОЛЛ в 98 % случаев определяется В-линейный подвариант (В-ОЛЛ).

При проведении программной терапии хороший ответ на преднизолон (абсолютное количество бластных клеток в крови на 8-й день лечения $<1000/\text{мкл}$) отмечен у 72 % больных, тогда как у 28 % ответ на преднизолон определяется как плохой (уровень бластных клеток превышает 1000/мкл). У детей с ОЛЛ без Ph-хромосомы частота хорошего ответа на преднизолон выше и составляет 89,1 % при лечении по протоколу ALL IC-BFM 2002 [3].

Достижение полной ремиссии к моменту завершения индукционного этапа протокола происходит у 82 % пациентов, что ниже, чем у больных Ph-негативным ОЛЛ (96 %). Но даже после констатации полной ремиссии отмечена высокая частота развития рецидивов — 53,9 %. Вероятность 3-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) при Ph-позитивном ОЛЛ у детей составляет 49,2 %; по мере наблюдения за больными выживаемость снижается: 7-летняя БСВ составляет уже 32 % [4].

Значимыми факторами неблагоприятного прогноза при Ph-позитивном ОЛЛ являются гиперлейкоцитоз и плохой ответ на 8-й день терапии. Проведение алло-ТГСК от полностью совместимого донора позволило повысить 3-летнюю общую выживаемость (ОВ) до 72 %, а БСВ — до 65 %, тогда как данные показатели в группе больных, которым алло-ТГСК не выполнена, составили 42 и 25 % соответственно [5].

Прогноз при Ph-позитивном ОЛЛ у детей существенно улучшился, когда в клиническую практику вошли ингибиторы тирозинкиназ. Представителем 1-го поколения препаратов данного класса является иматиниба мезилат, который включен в программу 1-й линии терапии Ph-позитивного ОЛЛ у детей (протоколы ALL IC-BFM 2002 и 2009, ветвь группы высокого риска). Дополнение стандартной схемы препаратом с таргетным механизмом действия не привело к повышению токсичности лечения. Единого мнения о дозе иматиниба мезилата при ОЛЛ у детей нет. Возможно его использование в дозах 340 и 300 мг/м²/сут [6]. При развитии токсичности III–IV степеней доза уменьшается до 230 мг/м²/сут с постепенным увеличением вновь до 300 или 340 мг/м²/сут. Длительность эскалации дозы не должна превышать 28 дней [7].

Терапия иматинибом мезилатом начинается на 15-й день программной индукции ремиссии и продолжается весь этап интенсивного и поддерживающего лечения (общая длительность приема иматиниба мезилата составляет 104–115 нед).

Проведение лечения по интенсифицированной программе с включением высокодозной химиотерапии и иматиниба мезилата, а также алло-ТГСК позволило достичь показателя 3-летней БСВ 59,1 %. Похожие результаты получены в другом крупном исследовании: при добавлении иматиниба мезилата (300 мг/м²/сут) к химиотерапии для группы высокого риска 4-летняя БСВ составила 48,9 % [8]. Различий в показателях выживаемости при Ph-положительном ОЛЛ при проведении алло-ТГСК и в случае интенсивной химиотерапии с иматинибом мезилатом без алло-ТГСК нет [7].

Появление ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб) позволило провести сравнительное исследование, в котором показано преимущество использования дазатиниба по сравнению с иматинибом в комбинации с химиотерапией, предусмотренной для больных ОЛЛ группы высокого риска. В связи с тем что дазатиниб проникает через гематоэнцефалический барьер, отмечено уменьшение числа ЦНС-рецидивов. Кроме того, благодаря применению дазатиниба удалось исключить профилактическую лучевую терапию на головной мозг при Ph-положительном ОЛЛ у детей. Четырехлетняя БСВ при использовании дазатиниба в комбинации с химиотерапией составила 71 %, тогда как в группе больных, лечение которых проводилось с включением иматиниба мезилата, – 48,9 %. Четырехлетняя ОВ составила 88,4 и 69,2 % среди больных, получавших дазатиниб и иматиниба мезилат соответственно. Кумулятивный риск рецидива в группах больных, получавших дазатиниб и иматиниба мезилат, оказался 19,8 и 34,4 %, а изолированного ЦНС-рецидива – 2,7 и 8,4 % соответственно [8].

Доза дазатиниба в протоколе St Jude Total XVI study составила 80 мг/м²/сут, такую же дозу рекомендуют и другие исследователи [9]. Кроме того, в литературе представлены данные об эффективности дазатиниба в дозе 60–70 мг/м²/сут [6, 10]. Дазатиниб назначается с 15-го дня терапии индукции ремиссии и далее непрерывно на протяжении всего программного лечения, включая поддерживающую терапию. Частота инфекционных осложнений не зависит от дозы дазатиниба 80 или 60 мг/м²/сут.

Токсические эффекты были одинаковыми при комбинации химиотерапии и иматиниба мезилата или дазатиниба. Летальность, обусловленная инфекционными осложнениями, составила 5,5 %. Применение дазатиниба привело к более высоким показателям выживаемости при Ph-положительном ОЛЛ и позволило отказаться от профилактической лучевой терапии на головной мозг.

В связи с повышением показателей выживаемости больных при включении в программу терапии ингибиторов тирозинкиназ происходит пересмотр показаний к алло-ТГСК при Ph-положительном ОЛЛ. В настоящее время алло-ТГСК проводится больным Ph-положительным ОЛЛ при инициальном гиперлейкоцитозе, плохом ответе на преднизолон, персистенции МОБ к 33-му дню терапии.

Включение ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения в программы терапии Ph-положительного ОЛЛ позволило достичь 4-летней ОВ 88,4 %. В связи с этим обсуждаются возможности снижения интенсивности проводимой терапии за счет комбинации молекулярно-направленных препаратов. Так, во взрослой когорте больных комбинированная терапия дазатиниба и блинатумомаба, по предварительным данным, оказалась перспективной. При проведении индукционной терапии дазатинибом и преднизолоном частота полных молекулярных ремиссий составила 29 %; дальнейшее проведение 1 курса блинатумомаба позволило увеличить этот показатель до 60 % с последующим увеличением числа полных молекулярных ремиссий после 2-го курса блинатумомаба. При медиане времени наблюдения 18 мес ОВ взрослых больных Ph-положительным ОЛЛ составила 95 %. Дополнительными факторами неблагоприятного прогноза при Ph-положительном ОЛЛ стало обнаружение делеции *IKZF1*, особенно в сочетании с перестройками *CDKN2A* или *CDKN2B*, *PAX5* [10, 11].

BCR::ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз

Изучение молекулярно-биологических и цитогенетических особенностей Ph-положительного ОЛЛ привело к тому, что в 2009 г. был выделен *BCR::ABL1*-подобный ОЛЛ, при котором в лейкоэмических клетках не определяется филадельфийская хромосома, но по профилю экспрессии генов данный вариант напоминает Ph-положительный ОЛЛ. В классификациях опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения 2016 и 2022 гг. данный вариант обозначен как *BCR::ABL1*-подобный ОЛЛ, тогда как классификация, предложенная в 2023 г. Международным консенсусом по ОЛЛ, предполагает разделение *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ на 3 варианта в зависимости от драйверных молекулярно-генетических событий:

- с перестройкой локуса гена *ABL1*;
- с активацией сигнального пути JAK/STAT;
- неспецифицированный.

С возрастом увеличивается частота *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ, и в группе подростков/молодых взрослых данный вариант составляет до 30 % случаев, а в группе пациентов с ОЛЛ старше 40 лет – до 40 %. Для *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ характерен гиперлейкоцитоз (>50 × 10⁹/л); также, как правило, часто определяется МОБ к этапу завершения индукции ремиссии. При *BCR::ABL1*-подобном ОЛЛ отмечается длительная персистенция МОБ с достижением МОБ-негативного статуса к моменту окончания консолидации, что объясняет высокую вероятность рецидива, которая превышает 60 % у детей и взрослых. Основные клинические и лабораторные характеристики *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ приведены на рис. 1.

Молекулярно-биологические события, которые встречаются при *BCR::ABL1*-подобном ОЛЛ, не являются

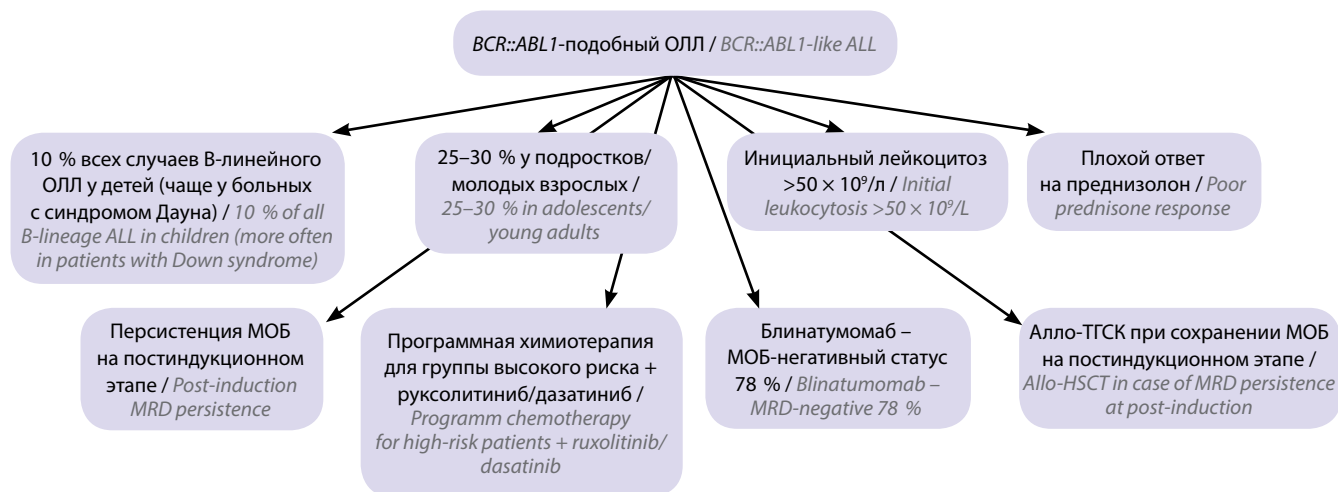


Рис. 1. Клинические характеристики и подходы к терапии *BCR::ABL1*-подобного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. МОБ – минимальная остаточная болезнь; алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 1. Clinical characteristics and treatment approaches for *BCR::ABL1*-like acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children. MRD – minimal residual disease; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

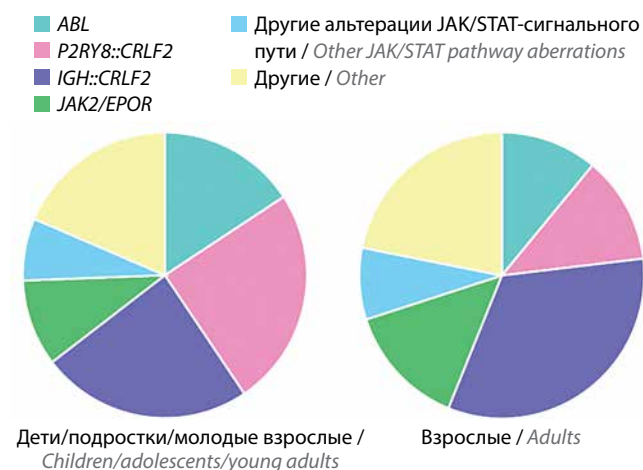


Рис. 2. Частота генетических альтераций при *BCR::ABL1*-подобном остром лимфобластном лейкозе в зависимости от возраста пациента [2, 12, 13]

Fig. 2. Genetic aberrations frequency in *BCR::ABL1*-like acute lymphoblastic leukemia depending on the patient's age [2, 12, 13]

риск-стратифицирующими в современных версиях протоколов группы BFM, и пациенты с данными aberrациями могут быть как в группе стандартного (до 8 %), так и высокого (до 15 %) риска. К настоящему времени описано более 70 молекулярно-биологических событий при *BCR::ABL1*-подобном ОЛЛ, которые различаются в зависимости от возраста пациента (рис. 2).

Драйверные молекулярно-биологические перестройки при *BCR::ABL1*-подобном ОЛЛ сосредоточены в генах цитокинового рецептора и сигнальных путях, регулируемых киназами (ферменты, переносящие химические группировки с донорных молекул на целевые субстраты, в результате чего образуется активная форма другого фермента). Следовательно, все многообразие

генетических альтераций можно разделить на 2 группы: события, активирующие ABL/PDGFR- и JAK/STAT-сигнальные пути.

В активации JAK/STAT-сигнального пути при *BCR::ABL1*-подобном ОЛЛ ведущая роль отводится *CRLF2* (cytokine receptor-like factor 2), *JAK2* (Janus kinase 2), *EPOR* (erythropoietin receptor), а также *SH2B3* и *IL7R*. При активации ABL/PDGFR определяются перестройки с вовлечением киназ ABL-класса: *ABL1* (Abelson kinase 1), *ABL2* (Abelson kinase 2), а также *CSF1R* (colony-stimulating factor 1 receptor) или *PDGFRB* (platelet-derived growth factor receptor beta) (табл. 1).

Перестройки с вовлечением *CRLF2* определяются в 50–60 % случаев *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ у взрослых и детей. *IGH::CRLF2* удается обнаружить в 60 % случаев ОЛЛ у детей, ассоциированного с синдромом Дауна. В половине случаев *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ перестройки *CRLF2* сочетаются с *JAK1*-, *JAK2*-мутациями. Показано, что подобное сочетание активирует лейкозогенез, а в исследованиях *in vivo* выявлено, что лейкоэмические клетки при таких генетических альтерациях чувствительны к JAK-ингибитору руксолитинибу.

JAK2/EPOR определяется в 8–10 % случаев *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ группы высокого риска у детей, подростков и молодых взрослых, но никогда у детей младшего возраста. Частота мутаций с вовлечением *JAK2* повышается с возрастом больного ОЛЛ. Отмечены не только возраст-ассоциированные корреляции тех или иных генетических альтераций при *BCR::ABL1*-подобном ОЛЛ, но и ассоциации с клиническими проявлениями заболевания. Так, при перестройках *PDGFRB* (как правило, *EBF1::PDGFRB*) отмечены гиперлейкоцитоз $>100 \times 10^9/\text{л}$ и плохой ответ на терапию индукции ремиссии.

Диагностика *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ весьма сложна, поскольку должна включать сочетание

Таблица 1. Генетические альтерации при *BCR::ABL1*-подобном ОЛЛ [2]Table 1. Genetic aberrations in *BCR::ABL1*-like ALL [2]

Сигнальный путь Signaling pathway	3'-ген киназы 3'-gene kinase	5'-ген-партнер 5'-gene partner
<i>JAK/STAT</i>	<i>CRLF2</i>	<i>CSF2RA, IGH, P2RY8</i>
	<i>JAK2</i>	<i>ATF7IP, BCR, EBF1, ETV6, GOLGA5, HMBOX1, OFD1, PAX5, PCM1, PPFIBP1, RFX3, SMU1, SNX29, SSBP2, STRN3, TERF2, TPR, USP25, ZBTB46, ZNF274, ZNF340</i>
	<i>EPOR</i>	<i>IGH, IGK, LAIR, THADA</i>
	<i>TSLP</i>	<i>IQGAP2</i>
<i>ABL</i> -класс <i>ABL</i> -class	<i>ABL1</i>	<i>CENPC, ETV6, FOXP1, LSM14A, NUP153, NUP214, RANBP2, RCSD1, SFPQ, SNX1, SNX2, SPTNA1, ZMIZ1</i>
	<i>ABL2</i>	<i>PAG1, RCSD1, ZC3HAV1</i>
	<i>CSF1R</i>	<i>MEF2D, SSBP2, TBL1XR1</i>
	<i>PDGFRA</i>	<i>FIPILI</i>
	<i>PDGFRB</i>	<i>ATF7IP, EBF1, ETV6, SNX29, SSBP2, TNIP1, ZEB2, ZMYND8</i>
	<i>LYN</i>	<i>GATAD2A, NCOR1</i>

высокотехнологичных методов: стандартное цитогенетическое исследование (кариотипирование), флуоресцентную гибридизацию *in situ* и полимеразную цепную реакцию, а при редких aberrациях – секвенирование нового поколения (рис. 3). Определение молекулярно-генетического варианта *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ крайне важно, поскольку открывает возможности проведения таргетной терапии. Так, при *BCR::ABL1*-подобном В-ОЛЛ с перестройкой локуса гена *ABL1* необходимо включение в программу терапии дазатиниба, тогда как при *BCR::ABL1*-подобном В-ОЛЛ с активацией *JAK/STAT* показано назначение руксолитиниба.

Следовательно, сложная диагностика, с одной стороны, и редкая частота встречаемости, с другой, привели к тому, что анализ эффективности программной химиотерапии *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ у детей затруднен. Исследовательские группы объединяют случаи *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ из разных протоколов, пытаясь проанализировать показатели выживаемости больных. Имеющиеся данные свидетельствуют о неутешительных результатах терапии (табл. 2).

С учетом сложной диагностики *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ, необходимости проведения комплекса методов цитогенетических и молекулярно-биологических исследований рутинное выявление альтераций, характерных для *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ, в клинических протоколах необязательно. Но пациентам с В-ОЛЛ группы высокого риска и плохим ответом на терапию индукции показано обследование на предмет выявления aberrаций, характерных для *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ. При обнаружении молекулярно-биологических событий, патогномичных для *BCR::ABL1*-подобного

ОЛЛ, дальнейшая терапия включает дазатиниб/руксолитиниб (в зависимости от активированного сигнального пути) в сочетании с интенсивной терапией группы высокого риска. Прием дазатиниба/руксолитиниба проводится на всем этапе постиндукционного лечения (консолидация, реиндукция и поддерживающая терапия). Показания для алло-ТГСК при *BCR::ABL1*-подобном ОЛЛ не определены, но, по-видимому, они аналогичны таковым при Ph-позитивном ОЛЛ: инициальный гиперлейкоцитоз, плохой ответ на терапию индукции и персистенция МОБ на постиндукционном этапе лечения.

Обсуждение

Расширение исследований лейкозогенеза на цитогенетическом и молекулярно-биологическом уровнях привело к выявлению драйверных мутаций, играющих критически важную роль в формировании лейкомического клона. Для части из этих молекулярно-генетических событий определено прогностическое значение, что позволяет не только понять механизмы онкогенеза при ОЛЛ, но и определить наиболее эффективную ветвь терапии в рамках существующих протоколов. Одной из таких генетических альтераций стали Ph-хромосома и химерный транскрипт *BCR::ABL1*. При Ph-позитивном ОЛЛ включение в программу терапии ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб) позволило повысить показатели выживаемости больных, снизить частоту ЦНС-рецидивов и ограничить показания к алло-ТГСК случаями с инициальным гиперлейкоцитозом и персистенцией МОБ на постиндукционном этапе терапии.

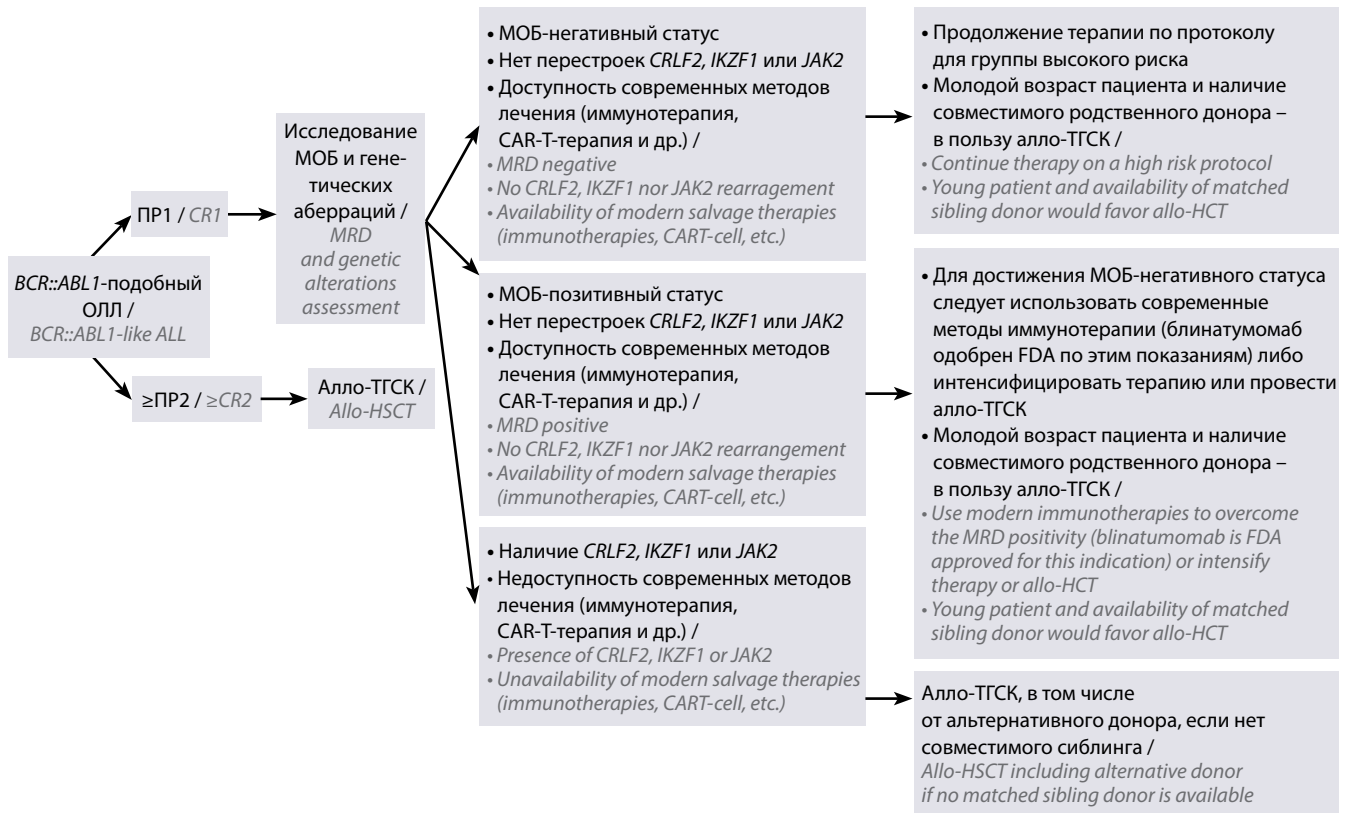


Рис. 4. Подходы к терапии *BCR::ABL1*-подобного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Роль и место трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [16]. ПР – полная ремиссия; FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

Fig. 4. Treatment approaches to the *BCR::ABL1*-like acute lymphoblastic leukemia (ALL). The role and place of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) [16]. CR – complete remission; FDA – Food and Drug Administration (USA)

Дальнейшее изучение фундаментальных основ онкогенеза ОЛЛ позволило в 2009 г. выделить вариант ОЛЛ без Ph-хромосомы, но весьма сходный по профилю экспрессии генов с Ph-положительным ОЛЛ. Данный вариант получил название *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ. По мере анализа клинических особенностей данного варианта ОЛЛ оказалось, что для него, как и для Ph-положительного ОЛЛ, характерны гиперлейкоцитоз, плохой ответ на преднизолон и частая персистенция МОБ на постиндукционном этапе лечения. Возможности таргетной терапии при *BCR::ABL1*-подобном ОЛЛ определяются ключевыми молекулярно-биологическими событиями: перестройкой локуса гена *ABL1* (и назначением дазатиниба) или активацией сигнального пути JAK/STAT (и назначением руксолитиниба). Общие подходы к терапии *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ, а также место алло-ТГСК представлены на рис. 4 [16].

Диагностика *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ достаточно сложна и требует привлечения всего арсенала научно-/ресурсоемких и высокотехнологичных методов цитогенетических и молекулярно-биологических исследований, включая в ряде случаев секвенирование нового

поколения. В связи с отсутствием возможностей в большинстве клиник проводить диагностику *BCR::ABL1*-подобного ОЛЛ в рутинной практике углубленное исследование на предмет выявления данного варианта ОЛЛ следует выполнять пациентам с В-ОЛЛ группы высокого риска и плохим ответом на терапию индукции. Подобный подход позволит своевременно назначить таргетные препараты для снижения рисков рецидива/рефрактерного течения заболевания.

Заключение

Ph-положительный и *BCR::ABL1*-подобный ОЛЛ у детей – прогностически неблагоприятные варианты заболевания, требующие проведения интенсивной полихимиотерапии в рамках протокола для группы высокого риска. Включение в программы лечения ингибиторов тирозинкиназ и JAK/STAT сигнального пути не только улучшило показатели выживаемости больных, но и ограничило показания к алло-ТГСК. Дальнейшее исследование молекулярного патогенеза ОЛЛ позволит расширить арсенал терапевтических возможностей с последующим повышением эффективности лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Sary J., Zimmermann M., Campbell M. et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174–84. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.6522
2. Acute leukemias (hematologic malignancies). Eds.: S.H. Faderl, H.M. Kantarjian, E. Estey. 2nd edn. Springer, 2021. P. 289.
3. Kowalczyk J.R., Zawitowska J., Lejman M. et al. Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial. *Am J Hematol* 2019;94(11):E307–10. DOI: 10.1002/ajh.25619
4. Aricò M., Schrappe M., Hunger S.P. et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4755–61. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1325
5. Aricò M., Valsecchi M.G., Camitta B. et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342(14):998–1006. DOI: 10.1056/NEJM200004063421402
6. Ganguly S., Sasi A., Pushpam D. et al. Philadelphia chromosome positive and Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: current management, controversies and emerging concepts. *Indian J Pediatr* 2024;91(1):37–46. DOI: 10.1007/s12098-023-04782-8
7. Schultz K.R., Carroll A., Heerema N.A. 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
8. Shen S., Chen X., Cai J. et al. Effect of dasatinib vs imatinib in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(3):358–66. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5868
9. Pui C.H., Campana D., Sandlund J.T. et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *Ann Hematol* 2011;90(suppl 1):S61–3.
10. Slayton W.B., Schultz K.R., Kairalla J.A. et al. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2306–14. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7228
11. Foà R., Bassan R., Vitale A. et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020;383(17):1613–23. DOI: 10.1056/NEJMoa2016272
12. Roberts K.G., Li Y., Payne-Turner D. et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(11):1005–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1403088
13. Roberts K.G., Gu Z., Payne-Turner D. et al. High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults. *J Clin Oncol* 2017;35(4):394–401. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.0073
14. Jain S., Abraham A. *BCR-ABL1*-like B-acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: a comprehensive review. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(2):150–5. DOI: 10.5858/arpa.2019-0194-RA
15. Cario G., Leoni V., Conter V. et al. *BCR-ABL1*-like acute lymphoblastic leukemia in childhood and targeted therapy. *Haematologica* 2020;105(9):2200–4. DOI: 10.3324/haematol.2018.207019
16. Alghandour R., Sakr D.H., Shaaban Y. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: the journey from molecular background to the role of bone marrow transplant-review article. *Ann Hematol* 2023;102(6):1287–300. DOI: 10.1007/s00277-023-05241-2

ORCID автора / ORCID of author

T.T. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Автор, заместитель главного редактора журнала «Онкогематология», не участвовал в рецензировании рукописи и заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author, Deputy editor-in-chief of Oncohematology journal, did not participate in reviewing the manuscript and declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.