

# Токсичность и эффективность тирозинкиназных ингибиторов в сочетании с химиотерапией при резистентном течении острого Ph-позитивного лимфобластного лейкоза (обзор литературы и клинический случай)

К.И. Зарубина, Е.Н. Паровичникова, О.А. Гаврилина, А.Н. Соколов, В.В. Троицкая,  
Л.А. Кузьмина, В.Е. Мамонов, Г.М. Галстян, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;  
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Ксения Игоревна Зарубина ksenijazarubina@mail.ru

В основе широкого спектра токсических осложнений терапии ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы лежит нецелевое ингибирование других протеинкиназ. Этот факт приобретает особое значение при лечении больных Ph-позитивным лимфобластным лейкозом, в протоколы лечения которых входят, помимо ингибиторов тирозинкиназ, цитостатические препараты. Они усугубляют миелотоксичность и, как следствие, связанные с ней инфекционные и тромбогеморрагические осложнения, а также создают условия для сложных межлекарственных взаимодействий, опосредующих проявления сочетанной токсичности. Представлено описание клинического наблюдения за больной с рецидивирующим течением Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза, патогенетическое лечение которой сопровождалось развитием многочисленных осложнений, особенно ярко проявившихся при терапии ингибиторами тирозинкиназ II и III поколения в рецидиве заболевания.

**Ключевые слова:** Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, селективность, сочетанная токсичность, мутация T315I, иматиниб, nilотиниб, дазатиниб, акситиниб, понатиниб, блинатумомаб

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-41-50

## Toxicity and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in combination with chemotherapy in patient with resistant Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (case report and literature review)

K.I. Zarubina, E.N. Parovichnikova, O.A. Gavrilina, A.N. Sokolov, V.V. Troitskaya,  
L.A. Kuzmina, V.E. Mamonov, G.M. Galstyan, V.G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

A wide range of toxic complications of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors therapy due to non-targeted inhibition of other protein kinases. This is of particular importance in the treatment of patients with Ph-positive lymphoblastic leukemia, who receive, in addition to tyrosine kinase inhibitors, cytotoxic drugs, enhancing myelotoxicity and, as a consequence, infections and thrombo-hemorrhagic complications. In addition, complex inter-drug interactions lead to the manifestations of combined toxicity. This article presents a case report of patient with relapsed acute Ph-positive lymphoblastic leukemia, treatment of which was accompanied by numerous complications, especially during treatment of II and III generation tyrosine kinases inhibitors.

**Key words:** Ph-positive acute lymphoblastic leukemia, tyrosine kinase inhibitors, selectivity, combined toxicity, T315I mutation, imatinib, nilotinib, dasatinib, axitinib, ponatinib, blinatumomab

### Введение

Ph-позитивный (Ph<sup>+</sup>) В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) — злокачественное заболевание системы кроветворения, морфологическим субстратом которого являются потомки В-клеточных коммитированных предшественников. Патогномоничной цитогенетической аномалией бластных клеток при данном варианте заболевания выступает транслокация t(9;22)(q34;q11). Наблюдается четкая зависимость частоты встречаемости Ph<sup>+</sup>

ОЛЛ от возраста. Разные авторы сходятся во мнении, что данная нозологическая форма редко встречается в детском возрасте (2–5 %), в то время как у взрослых ее частота достигает 25 % и более, увеличиваясь на 10 % каждую декаду жизни после 40 лет [1].

Независимо от возраста, обнаружение филадельфийской (Ph) хромосомы при ОЛЛ является фактором неблагоприятного прогноза. Процент достижения ремиссии на индукционной химиотерапии без приме-

нения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) невысок, а ее длительность кратковременна. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ), по данным разных авторов, до внедрения в клиническую практику ИТК составляла 0–20 % [2]. По результатам совместного исследования MRC UKALLXII/ECOG2993 (Совета по медицинским исследованиям Великобритании/Восточной объединенной онкологической группы США), которое включало 267 пациентов с Ph<sup>+</sup> ОЛЛ, 5-летняя ОВ пациентов, получавших только химиотерапию, составила 19 %, у больных, которым была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от совместимого неродственного и родственного донора, она достигала соответственно 36 и 44 % [3].

Таким образом, до включения ИТК в протоколы лечения Ph<sup>+</sup> ОЛЛ было доказано, что улучшить результаты терапии при Ph<sup>+</sup> ОЛЛ может лишь выполнение алло-ТГСК всем потенциальным кандидатам в 1-й ремиссии заболевания [4].

Появление иматиниба мезилата и ИТК следующих поколений (нилотиниб, дазатиниб, понатиниб) позволило улучшить результаты терапии больных Ph<sup>+</sup> ОЛЛ, существенно увеличив число пациентов, у которых достигается молекулярная ремиссия заболевания [5–8]. Однако, несмотря на успехи таргетного воздействия, больные Ph<sup>+</sup> ОЛЛ остаются в группе высокого риска. Полная ремиссия достигается у большинства пациентов, но вероятность развития рецидива остается высокой, а 5-летняя ОВ составляет лишь 30–45 % [9].

Одной из основных причин неудач в лечении Ph<sup>+</sup> ОЛЛ является развитие у некоторых пациентов первичной или приобретенной резистентности к ИТК. Механизмы развития резистентности различны. Последние 10 лет активно обсуждается тот факт, что рецепторные тирозинкиназы функционируют не как изолированные онкогенные драйверы. Ингибирование сигнального пути определенной тирозинкиназы приводит к перестройке всей киназной сети клетки. Таким образом запускается целая сеть активированных рецепторных тирозинкиназ. Коактивация рецепторных тирозинкиназ играет важную роль в развитии механизмов лекарственной устойчивости [10]. Наиболее частой причиной развития лекарственной резистентности являются точечные мутации гена *BCR-ABL*. Так, в исследовании итальянской группы GIMEMA (Italian Group for Hematologic Malignancies of the Adult) был выполнен мутационный анализ у 297 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с первичной и приобретенной резистентностью к иматинибу: мутации были выявлены в 127 (43 %) случаях. Мутации химерного гена были отмечены у 30 % пациентов с первичной резистентностью и у 57 % пациентов с приобретенной резистентностью к иматинибу [11]. У больных с впервые выявленным Ph<sup>+</sup> ОЛЛ точечные мутации

киназного домена *BCR* выявлены более чем в 1/3 случаев [12].

Мутации гена *BCR/ABL* можно разделить на 2 группы [13]. В первую включены мутации, препятствующие контакту *BCR/ABL*-киназы с ИТК и не влияющие на пространственную организацию белковой молекулы тирозинкиназы. К мутациям этого типа относятся: T315I, F315L, F359V. Ко 2-й группе относятся мутации, которые изменяют конформацию белка *BCR-ABL* (M244V, G250E, G252H/R, Y253F/H, E255K, M351T, E355G, V379I, L387M, H396R) [14].

Препараты 2-го поколения ИТК (нилотиниб и дазатиниб) проявляют активность в отношении мутантных форм *BCR/ABL*-тирозинкиназы. Каждый из этих препаратов обладает активностью по отношению к определенному спектру мутаций: nilотиниб активен в отношении тирозинкиназ, несущих мутации F317L/V, T315A, V299L, а дазатиниб — в отношении Y253H, E255K/V, F359V/C [15].

Точечная мутация киназного домена *BCR-ABL* T315I (замена треонина на изолейцин в 315-м положении белка *BCR-ABL*) обуславливает устойчивость опухолевых клеток к ИТК. Эффективное ингибирование химерного белка при описанной мутации получено только при применении понатиниба [16], который в России пока не зарегистрирован. Имеются ограниченные сообщения об эффективности лечения больных ХМЛ с мутацией T315I препаратом акситиниб — селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, зарегистрированно для лечения почечно-клеточного рака [17].

Отмечено, что с повышением эффективности тирозинкиназного ингибитора увеличивается и его токсичность за счет нецелевого связывания протеинкиназ. Дазатиниб ингибирует значительно больше «побочных» мишеней, чем nilотиниб и иматиниб. А понатиниб, в свою очередь, ингибирует еще больше киназ, по сравнению с дазатинибом [18]. Нужно отметить, что в сравнении с иматинибом на фоне терапии дазатинибом чаще регистрируется развитие лекарственной резистентности, связанной с появлением клонов, несущих мутацию T315I [19].

Резистентность опухолевых клеток к цитостатическому и таргетному воздействию послужила стимулом к разработке препаратов с альтернативными механизмами воздействия на опухолевый клон. Был создан новый класс препаратов — биспецифичные Т-клеточные рекрутеры (BiTE®), которые представляют собой одноцепочечные антитела [20], способные направлять Т-клетки к клеткам опухоли путем связывания CD3 Т-клеток с опухолеспецифичным антигеном на поверхности опухолевой клетки. Это ведет к формированию связи между цитотоксическими Т-лимфоцитами и опухолевыми клетками, Т-клеточной активации и лизису опухолевых клеток. К классу таких препаратов принадлежит блинатумомаб. Исследование ALCANTARA

показало эффективность и хорошую переносимость блинатумомаба у 45 пациентов с рецидивами Ph<sup>+</sup> ОЛЛ или рефрактерностью к терапии ИТК 2-го или 3-го поколений. У 16 из 45 пациентов (36 %) была достигнута гематологическая ремиссия в течение первых 2 циклов терапии, включая 4 из 10 пациентов с мутацией T315I [21].

Таким образом, на сегодняшний день для лечения резистентных к терапии ИТК первой и последующих линий Ph<sup>+</sup> ОЛЛ существует ряд препаратов, обладающих альтернативными механизмами фармакологического воздействия. Однако, несмотря на высокую эффективность терапии Ph<sup>+</sup> ОЛЛ, большое значение приобретают вопросы переносимости и токсичности применяемых препаратов как при монотерапии ИТК, так и за счет сочетания различных препаратов в протоколах лечения Ph<sup>+</sup> ОЛЛ. Длительный прием ИТК на фоне цитостатических или иммуномодулирующих препаратов приводит к развитию токсичности непосредственно самого тирозинкиназного ингибитора, а кроме того, создаются условия для сложных межлекарственных взаимодействий, опосредующих проявления сочетанной токсичности.

Нами описан клинический случай наблюдения за больной с рецидивом Ph<sup>+</sup> ОЛЛ, лечение которой сопровождалось развитием многочисленных осложнений как токсического, так и нетоксического генеза, несмотря на которые удалось достичь 2-й ремиссии заболевания и выполнить алло-ТГСК.

### Клиническое наблюдение

**Больная П.**, 22 года, госпитализирована в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» («НМИЦ гематологии») Минздрава России в сентябре 2015 г. В течение 3 дней до поступления больную беспокоили субфебрильная температура тела и боли в левом подреберье. При обследовании на догоспитальном этапе в клиническом анализе крови выявлены: анемия (гемоглобин 81 г/л) и лейкоцитоз (лейкоциты  $91,6 \times 10^9/\text{л}$ , бластные клетки 86 %), что послужило поводом для обращения в «НМИЦ гематологии».

При поступлении больная П. жаловалась на выраженную слабость. На осмотре: больная в ясном сознании, температура тела — субфебрильная, кожный геморрагический синдром — в виде постпункционных гематом на верхних конечностях и на левой ягодице. На компьютерной томографии (КТ) головного мозга, выполненной при поступлении, патологических изменений в ткани головного мозга не выявлено. При ультразвуковом исследовании брюшной полости определялись умеренная гепатоспленомегалия и абдоминальная лимфаденопатия.

Данные проведенных исследований: клинический анализ крови — гемоглобин 107 г/л, лейкоцитоз  $118,4 \times 10^9/\text{л}$ , бластемия 90 %, тромбоцитопения  $52 \times 10^9/\text{л}$ ; морфологическое исследование костного мозга — бластные клетки 87,6 %; цитохимическое исследование бластных клеток — МРО (миелопероксидаза) отрицательная,

$\alpha$ -нафтилэстераза умеренной активности, PAS-позитивный материал в виде мелких гранул, расположенных по ободку цитоплазмы; стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) — нормальный кариотип (46, XX [20]). По результатам исследований и данным иммунофенотипирования бластных клеток установлен диагноз «острый лимфобластный лейкоз, соттоп (В-II) вариант с коэкспрессией CD 33, протекающий с гиперлейкоцитозом, гепатоспленомегалией и абдоминальной лимфаденопатией».

По протоколу цитогенетического исследования больных ОЛЛ, разработанному в «НМИЦ гематологии», после верификации нормального кариотипа методом СЦИ следует выполнять исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) с целью исключения Ph-хромосомы (транслокации t(9;22)) и вовлечения перестройки гена MLL-транслокации t(4;11). Поэтому костный мозг больной был отправлен в кариологическую лабораторию для выполнения FISH-исследования на t(9;22) и t(4;11).

Сразу после установления диагноза была начата терапия в соответствии с протоколом ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov public site; NCT01193933), который состоит из 2 индукционных и 5 консолидирующих курсов и построен на принципе непрерывности лечения после достижения полной ремиссии с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины цитопении. С целью овариопротекции и профилактики геморрагических осложнений был назначен комбинированный гормональный препарат эстроген/гестагенного ряда.

Предфаза преднизолоном ( $60 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ ) была начата 09.09.15. По данным выполненной люмбальной пункции исключена нейролейкемия (цитоз 8/3). Первую фазу индукционной терапии проводили с дексаметазоном ( $10 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ ) в связи с сохраняющимся высоким (71 %) бластозом в костном мозге на 8-й день протокола.

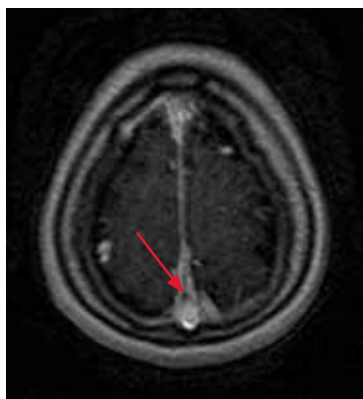
На 13-е сутки от начала терапии был получен результат FISH-исследования, по данным которого в 96 % ядер была обнаружена транслокация t(9;22)(q34;q11), в 74 % из этих ядер выявлен дополнительный сигнал от химерного гена BCR/ABL (что трактовалось как дополнительный дериват хромосомы 9 или 22), также при молекулярном исследовании зарегистрирован химерный транскрипт BCR/ABL (P190). На основании полученной информации диагноз был пересмотрен и установлен Ph<sup>+</sup> ОЛЛ, соттоп (В-II) вариант с коэкспрессией CD 33, с дополнительным дериватом хромосомы 9 или хромосомы 22. В связи с выявлением филадельфийской хромосомы больная была переведена на протокол ОЛЛ-2012 для Ph<sup>+</sup> ОЛЛ, включающий в 1-й линии терапии тирозинкиназный ингибитор — иматиниба мезилат ( $600 \text{ мг}/\text{сут}$ ) в сочетании с химиотерапевтическим воздействием. Необходимо отметить, что протоколы ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2012 схожи в принципе непрерывности терапии, включают одни и те же препараты, но со значительной редукцией доз цитостатических препаратов при Ph<sup>+</sup> ОЛЛ (из протокола исключены антрациклины, циклофосфамид, citarabin).

На фоне введений винкристина у пациентки отмечалось развитие полинейропатии, что потребовало отсрочки введения препарата. На 36-е сутки терапии (19.10.15) при исследовании костного мозга констатирована клинико-гематологическая ремиссия заболевания. При морфологическом исследовании костного мозга бластные клетки составляли 0,5 %, а, по данным FISH-исследования, транслокация  $t(9;22)(q34;q11)$  сохранялась в 1 % ядер.

Во время II фазы индукции, на 45-й день терапии (23.10.15, до первого введения аспарагиназы) развились клинические проявления транзиторной ишемической атаки (головная боль давящего характера, парез 3–4 балла в правой руке, сглаживание правой носогубной складки, онемение и девиация языка вправо). При проведении КТ головного мозга выявлены признаки нарушения ликвородинамики. Нельзя было исключить формирования хронических субдуральных гематом и тромбоза левой кортикальной вены.

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием подтвердили наличие хронических субдуральных гематом в полушариях головного мозга, а также был выявлен частичный тромбоз верхнего сагиттального синуса (рис. 1).

На момент развития тромбгеморрагических осложнений показатели коагулограммы и тромбоэластограммы соответствовали нормокоагуляции, отмечалось увеличение концентрации D-димеров до 4895 мкг/л (норма 282 мкг/л), число тромбоцитов было в пределах нормы ( $280 \times 10^9/\text{л}$ ). При исследовании маркеров тромбофилии в генах V фактора, метилентетрагидрофолатредуктазы и протромбина мутаций выявлено не было. Были отменены препараты эстроген/гестагенного ряда, назначен гепарин натрия (500 ЕД/ч), исключена аспарагиназа из протокола лечения.



**Рис. 1.** Больная П., 22 года. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга (23.10.2015): хронические субдуральные гематомы толщиной до 6 мм в лобно-теменно-височных областях обоих полушарий; изменение сигнала ядерного магнитного резонанса по кровотоку от верхнего сагиттального синуса и корковых вен (показано стрелкой)

**Fig. 1.** Patient P., 22 years. Magnetic resonance imaging of the brain from 10.23.2015. Chronic subdural hematomas up to 6 mm in the frontal-parietal-temporal regions of both hemispheres. There is a change in the magnetic resonance signal along the bloodstream from the upper sagittal sinus and cortical veins (indicated by arrow)

На контрольной МРТ, выполненной через 3 нед, сохранялись признаки хронических субдуральных гематом, но отмечалась реканализация тромбоза верхнего сагиттального синуса, в связи с чем гепарин натрия был заменен на профилактическую терапию эноксапарином натрия.

Была продолжена терапия иматиниба мезилатом и винкристином согласно протоколу. К концу II фазы индукции появились периорбитальные отеки, что было расценено как токсичность иматиниба мезилата. На 70-й день терапии при исследовании пунктата костного мозга констатирована цитогенетическая и молекулярная ремиссия заболевания. Уровень химерного транскрипта BCR/ABL (P190) составлял 0 %. Был инициирован поиск донора для выполнения алло-ТГСК.

На 5-е сутки от начала консолидирующего этапа терапии появились жалобы на сильные головные боли, в связи с чем была выполнена КТ, на которой выявлено увеличение хронической субдуральной гематомы справа, поперечная дислокация срединных структур влево, и нельзя было исключить субарахноидальное кровоизлияние (рис. 2). При этом вновь показатели коагулограммы и тромбоэластограммы соответствовали нормокоагуляции. Ввиду развития геморрагических осложнений эноксапарин был отменен и снижена доза иматиниба как возможного потенцирующего фактора нарастания гематомы [22].

В динамике при повторном КТ-исследовании головного мозга, выполненном через 5 сут, наблюдалось умеренно выраженное увеличение поперечных размеров и плотности хронической субдуральной гематомы справа с незначительным увеличением степени поперечной дислокации срединных структур, что послужило причиной прерывания курса химиотерапии. Также с учетом прогрессирующего течения гематомы было принято



**Рис. 2.** Та же больная. Компьютерная томография головного мозга (23.11.2015): справа, в височно-лобно-теменной области, хроническая субдуральная гематома линзовидной формы, размером 10 × 90 мм (показано стрелкой). Срединные структуры смещены влево на ~5 мм

**Fig. 2.** Same patient. Computer tomography of the brain from 11.23.2015: a chronic subdural hematoma of the lenticular form in the right parietal-frontal-temporal region is defined, 10 × 90 mm (indicated by an arrow). The midline structures shifted to the left by ~5 mm



решение о выполнении оперативного вмешательства для закрытого дренирования хронической субдуральной гематомы правой гемисферы. Для исключения врожденных мальформаций как возможной причины образования гематомы выполнена церебральная ангиография, при которой данных об аномалии развития артериальных сосудов получено не было. 30.11.16 выполнено закрытое дренирование хронической субдуральной гематомы. На проведенных после оперативного вмешательства КТ-исследованиях в динамике сохранялись признаки резидуальной гематомы, но клинических проявлений не отмечалось.

Через 10 дней перерыва (07.12.15) был возобновлен прием иматиниба мезилата в дозе 400 мг/сут. Спустя сутки после возобновления терапии появились головные боли и периорбитальные отеки, что опять было расценено как признаки негематологической токсичности препарата. С учетом связи данных проявлений с индивидуальной непереносимостью иматиниба мезилата после 6 дней перерыва (14.12.15) препарат был заменен на ИТК 2-го поколения — нилотиниб (800 мг/сут). От дазатиниба решено было отказаться вследствие уже имеющихся тромбгеморрагических осложнений и описанной высокой частоты развития геморрагических осложнений при его применении [23]. После возобновления I консолидирующего этапа терапии и применения 6-меркаптопурина в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> у пациентки появились признаки гепатотоксичности (повышение концентрации билирубина до 64 мкмоль/л за счет обеих фракций). Это потребовало отмены 6-меркаптопурина и редукции дозы нилотиниба до 400 мг/сут. В связи с развитием сочетанной токсичности последующая терапия включала в себя только нилотиниб в редуцированной дозе.

Монотерапию нилотинибом проводили 2,5 мес в дозе 400 мг/сут, за это время молекулярная ремиссия заболевания сохранялась. Выполнение алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора планировалось на середину марта 2016 г.

В проведенном 09.03.16 клиническом анализе крови была выявлена тромбоцитопения ( $30 \times 10^9$ /л) и лейкоцитоз (лейкоциты  $31,5 \times 10^9$ /л, бластные клетки 34 %), бластоз в костном мозге составил 65 %. Согласно стандартному цитогенетическому исследованию был выявлен клон с транслокацией t(9;22)(q34;q11), дополнительным дериватом 22-й хромосомы, при этом нельзя было исключить наличие деривата 9-й хромосомы. Уровень химерного транскрипта BCR/ABL (P190) составлял 50 %. Таким образом, констатируется ранний рецидив Ph<sup>+</sup> ОЛЛ.

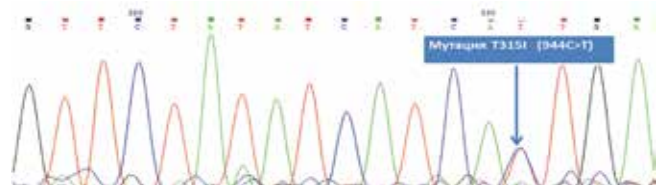
В течение 5 дней проведен первый реиндукционный курс, который включал в себя дексаметазон (10 мг/м<sup>2</sup>) и дазатиниб (140 мг/сут). Во время курса в периферической крови нарастало количество лейкоцитов, сохранялась бластемия, отмечалось повышение активности печеночных трансаминаз, что требовало смены терапии. В качестве 2-го реиндукционного курса проведена терапия митоксантроном (10 мг/м<sup>2</sup>/сут, 3 дня),

бортезомибом (1,9 мг/сут, 4 дня), дексаметазоном в увеличенной до 20 мг/м<sup>2</sup>/сут дозе (7 дней) на фоне постоянного приема дазатиниба (140 мг/сут).

Течение курсового и посткурсового периодов осложнилось развитием панцитопенического синдрома, геморрагическими осложнениями, в том числе маточным кровотечением. Купирование геморрагического синдрома в связи с неэффективностью трансфузионной терапии потребовало назначения препарата эстроген/гестагенного ряда, несмотря на высокий риск развития тромботических осложнений. Кроме того, развились многочисленные инфекционные осложнения в виде грамотрицательного *E. coli* сепсиса, некротической энтеропатии, орофарингеального кандидоза.

По окончании курса на 10-е сут отмечалось восстановление показателей периферической крови, постепенное разрешение инфекционных осложнений. При морфологическом анализе пунктата костного мозга, выполненного на 10-й день после окончания курса, диагностировано 13 % бластных клеток. По результатам FISH-исследования, выявлены 3,5 % ядер с диагностической транслокацией t(9;22)(q34;q11), при этом по данным СЦИ определялся нормальный кариотип. Таким образом, констатируется резистентное течение рецидива. Кроме того, по данным исследования мутационного статуса гена BCR/ABL в костном мозге при диагностике рецидива, обнаружена миссенс-мутация T315I/944C>T, аллельная нагрузка составила 82,19 % (рис. 3). Обнаружение этой мутации определяло необходимость смены ИТК. Больной было показано назначение понатиниба (незарегистрированного в Российской Федерации) — в настоящее время единственного ИТК с доказанной эффективностью при обнаружении мутации T315I.

С учетом развившихся после 2-го реиндукционного курса осложнений отсутствия возможности терапии понатинибом, невозможности выполнения высокодозной химиотерапии из-за тяжелого соматического статуса пациентки и высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений по решению консилиума и после подписания информированного согласия по жизненным показаниям в качестве следующей линии терапии был начат курс лечения с применением акситиниба. Препарат зарегистрирован в России для лечения почечно-клеточного рака. По данным литературы, показана его эффектив-



**Рис. 3.** Молекулярно-генетическое исследование точечных мутаций гена BCR/ABL (09.03.17): точечная мутация T315I KD BCR/ABL (P190)

Fig. 3. Molecular-genetic examination of BCR/ABL gene point mutations from 09.03.17: a point mutation T315I KD BCR/ABL (P190) is detected

ность в клинических исследованиях по лечению  $Ph^+$  ОЛЛ с резистентностью к разным ИТК — акситиниб воздействует на изоформу гена *BCR/ABL*, носящую мутацию *T315I* [17].

Третий противорецидивный курс включал акситиниб (10 мг/сут) и дазатиниб (140 мг/сут) и проводился 18 дней. В последний день курса в контрольной миелограмме бластные клетки составляли 49 %. В течение курса и посткурсовом периоде у больной развились инфекционные осложнения: орофарингеальный кандидоз, энтероколит, ассоциированный с герпесвирусом 6-го типа и цитомегаловирусом.

В связи с тяжестью состояния больной, наличием цитопенического синдрома, отсутствием эффекта от проводимой терапии вследствие наличия мутации *T315I* больной по жизненным показаниям было показано проведение терапии препаратом выбора — понатинибом. После получения разрешения Минздрава России на ввоз препарата на территорию страны, подписания информированного согласия и регрессии всех инфекционных осложнений был начат курс терапии понатинибом в дозе 45 мг/сут *per os* в сочетании с блинатумомабом (биспецифическим активатором Т-клеток) в рамках программы раннего доступа от фармакологической компании Amgen в виде постоянной инфузии (9 мкг/сут в течение первых 7 дней, 28 мкг/сут в течение 21 дня). Первое введение блинатумомаба осложнилось развитием потрясающего озноба и фебрильной лихорадкой (обусловленных синдромом выброса цитокинов), купированных глюкокортикостероидами и тримеперидином. На 28-й день курса бластные клетки в миелограмме составляли 1,6 %, отмечалось восстановление показателей периферической крови, ядра с транслокацией *t(9;22)(q34;q11)*, по результатам *FISH*-исследования, не определялись, химерный транскрипт *BCR/ABL* (*P190*) выявлен не был. Констатирована 2-я молекулярная ремиссия  $Ph^+$  ОЛЛ.

Перерыв между курсами блинатумомабом составил 21 день, в межкурсовом периоде продолжалась монотерапия понатинибом. 8.07.16, через 2 мес от момента достижения молекулярной ремиссии заболевания вследствие проведения 2 курсов терапии блинатумомабом в сочетании с понатинибом была выполнена (после кондиционирования в миелоаблативном режиме) алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора. Необходимо отметить, что прием понатиниба был отменен перед началом предтрансплантационного кондиционирования.

Длительность терапии понатинибом в дозе 45 мг/сут до выполнения алло-ТГСК составила 70 сут. Спустя 2 мес терапии у больной 22 лет наблюдался интересный феномен в виде депигментации волос (рис. 4). Подобные случаи на фоне терапии ИТК отмечались и ранее [24], при этом механизм их развития связывают с ингибированием передачи сигнала в клетках с *c-Kit*-рецептора, в результате чего блокируется активность *MITN* (микрофальмия-ассоциированного транскрипционного фактора), который регулирует как процессы



Рис. 4. Депигментация волос у больной П. (июль 2016 г.)  
Fig. 4. Patient P. Depigmentation of hair (July, 2016)

пигментации, так и пролиферацию и выживание меланоцитов [25].

С учетом потенциально высокого риска развития рецидива после алло-ТГСК спустя 60 дней была возобновлена терапия понатинибом.

В раннем посттрансплантационном периоде (через 2 нед после алло-ТГСК) развилось специфическое поражение кожных покровов на нижних конечностях в виде участков индurations с гиперпигментацией (рис. 5). В качестве возможных причин данного феномена рассматривалось проявление острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также токсичность циклоспорина и специфическое поражение в результате терапии понатинибом. Была выполнена биопсия кожи. По результатам микроскопического исследования среза кожи выявлены ортокератоз, акантоз, спонгиоз, вакуолярная дистрофия, дискератоз отдельных кератиноцитов. Верхние слои кожи имели признаки отека, определялись меланофаги, периваскулярно — скудная лимфоцитарная инфильтрация с минимальными признаками эпидермотропизма (по типу лимфоцитарного сателлитоза). Таким образом, морфологическая картина не давала возможности исключить раннюю стадию острой РТПХ с поражением кожи.

На фоне иммуносупрессивной и местной терапии глюкокортикостероидами кожные поражения постепенно регрессировали. Системная иммуносупрессивная терапия была отменена через 6 мес после алло-ТГСК.

Спустя 9 мес после алло-ТГСК на фоне приема понатиниба у пациентки развились гиперемия кожи лица, спины, тыльной поверхности ладоней и их шелушение. Прием препарата был прерван на 7 сут, что привело к полной регрессии описанных явлений (рис. 6). Однако на следующие же сутки после возобновления терапии понатинибом рецидивировала ярко выраженная гиперемия ладоней и лица, в связи с чем прием препарата был прерван на месяц.

Кроме того, также через 9 мес от алло-ТГСК развилась хроническая РТПХ с поражением кожи,



**Рис. 5.** Та же больная. Поражение кожи в посттрансплантационном периоде: а — спустя 80 дней (26.09.2016), б — спустя 96 дней (12.10.2016), в — спустя 5,5 мес (26.12.2016)

Fig. 5. Same patient. Skin lesion in the posttransplant period: а — after 80 days (26.09.2016), б — after 96 days (12.10.2016), в — after 5.5 months (26.12.2016)



**Рис. 6.** Та же больная. Динамика кожных проявлений спустя 9 мес после алло-ТГСК до отмены понатиниба (а) и после нее на 7-й день (б)

Fig. 6. Same patient. Skin lesion dynamics at +9 month after allo-HSCT: before discontinuation (а) and after seven days of ponatinib discontinuation (б)

слизистых оболочек, кишечника (I степени), что потребовало назначения иммуносупрессивной терапии буденосидом (6 мг/сут), микофенолата мофетилом (1000 мг/сут).

За весь период наблюдения при исследовании в контрольные сроки после алло-ТГСК (через 3, 6 и 9 мес) сохранялась полная ремиссия заболевания. В настоящее время, спустя 10 мес после алло-ТГСК, сохраняется молекулярная ремиссия заболевания. Продолжается иммуносупрессивная терапия буденосидом и микофенолата мофетилом. Сохраняются признаки хронической РТПХ с поражением кожи, слизистых оболочек, кишечника (I степени). Восстановилась пигментация волос, однако имеются участки с алопецией. Возобновлен прием понатиниба в сниженной на 50 % дозе (22,5 мг/сут).

В настоящий момент у больной на первый план выходит осложнение, обусловленное длительным приемом различных препаратов — глюкокортикостероидов,

тиреоидных гормонов (на пациентку принимает левотироксин натрия по поводу аутоиммунного тиреоидита), циклоспорина А, метотрексата, цитостатических препаратов и мн. др. Речь идет о прогрессирующем вторичном системном остеопорозе (рис. 7). В настоящее время пациентка находится под наблюдением травматологов и ортопедов, ей проводится программная терапия препаратами кальция, витамином D.

Таким образом, за весь период наблюдения у больной наблюдались многочисленные осложнения, обусловленные как непосредственной токсичностью самих лекарственных препаратов, так и их сочетанным воздействием: в частности, тромботические (терапия глюкокортикостероидами и препаратами эстроген/гестагенного ряда), геморрагические (ИТК и антикоагулянтная терапия), токсические (периферическая полинейропатия после введения винкристина), головные боли и периорбитальные отеки (лечение иматинибом), печеночная





Рис. 7. Та же больная. Динамика поражения костной ткани: а — до лечения (08.09.15), б — через 10 мес лечения (20.06.16), в — через 20 мес лечения (19.04.17)

Fig. 7. Patient P. Bone tissue damage dynamics: а — before treatment (08.09.15), б — after 10 months of treatment (20.06.16), в — 20 months of treatment (19.04.17)

токсичность (терапия б-меркаптопурином в сочетании с нилотинибом), депигментация волос (при использовании понатиниба), нарушение метаболизма костной ткани.

### Результаты и обсуждение

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует сложности диагностики Ph<sup>+</sup> ОЛЛ и разнообразие осложнений, возникших в результате терапии ИТК в сочетании с химиотерапией. Данный случай подтверждает необходимость прицельного выполнения FISH-исследования на транслокацию t(9;22)(q34;q11) всем больным острым В-лимфобластным лейкозом, у которых выявлен нормальный кариотип. По опыту нашего центра, примерно у 10–15 % больных Ph<sup>+</sup> ОЛЛ при СЦИ определяется нормальный кариотип, и транслокация t(9;22) подтверждается только в результате FISH-исследования.

Для оценки эффективности терапии обязателен мониторинг молекулярной ремиссии в контрольные точки в соответствии с протоколом. Определение уровня химерного транскрипта *BCR/ABL* (P190, P210, P230 и более редких форм) позволяет вовремя выявить резистентное течение заболевания и модифицировать проводимую терапию, применяя препараты 2-й и последующих линий. Если молекулярная ремиссия не достигается на терапии 2-й линии или развивается рецидив заболевания, обязательным является исследование на мутации киназного домена гена *BCR/ABL*, обуславливающие резистентность к ИТК. Это необходимо для своевременного и корректного назначения препаратов ИТК, эффективных при определенных мутациях.

С точки зрения терапевтического воздействия для больных Ph<sup>+</sup> ОЛЛ оптимальной опцией является

низкодозная химиотерапия в сочетании с ИТК. Такой подход позволяет уменьшить химиотерапевтическую токсичность и связанные с ней инфекционные осложнения. С другой стороны, особое значение приобретает токсичность тирозинкиназ, в первую очередь за счет их мультитаргетного действия, что приводит к необычным и еще недостаточно изученным нежелательным явлениям, как, например, наблюдаемая нами депигментация волос у молодой пациентки или специфическое кожное поражение. Значимым также является совместное применение химиопрепаратов и ИТК, что может вызывать сочетанную токсичность, которая зачастую создает трудности для понимания патогенеза при развитии тех или иных осложнений и, соответственно, усложняет выбор тактики терапии.

Несмотря на значительные успехи в лечении Ph<sup>+</sup> ОЛЛ после включения в протоколы ИТК, большинство центров рассматривают алло-ТГСК необходимым этапом программной терапии. Вопрос о необходимости поддерживающей терапии ИТК после алло-ТГСК остается открытым.

Прицельное выполнение FISH-исследования для выявления t(9;22)(q34;q11), назначение эффективного этиотропного лечения с учетом молекулярных особенностей заболевания и проведение адекватной сопроводительной терапии, как во время индукции и консолидации полной ремиссии, так и при развитии рецидива заболевания, позволили не только справиться с многочисленными токсическими, тромбогеморрагическими и инфекционными осложнениями у больной, но и добиться 2-й молекулярной ремиссии заболевания, сохраняющейся в настоящее время.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.



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

- Chiaretti S., Vitale A., Cazzaniga G. et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica* 2013;98(11):1702–10. DOI: 10.3324/haematol.2012.080432. PMID: 23716539.
- Thomas X., Danaïla C., Le Q.H. et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia: a single institution experience of 378 consecutive patients over a 21-year period. *Leukemia* 2001;15(12):1811–22. PMID: 11753600.
- 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 leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009;113(19):4489–96. DOI: 10.1182/blood-2009-01-199380. PMID: 19244158.
- 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(3):903–9. DOI: 10.1182/blood-2008-03-143115. PMID: 18519812.
- Druker B.J., Sawyers C.L., Kantarjian H. et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344(14):1038–42. DOI: 10.1056/NEJM200104053441402. PMID: 11287973.
- Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H. et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354(24):2531–41. DOI: 10.1056/NEJMoa055229. PMID: 16775234.
- Weisberg E., Manley P., Mestan J. et al. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006;94(12):1765–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603170. PMID: 16721371.
- O'Hare T., Shakespeare W.C., Zhu X. et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell* 2009;16(5):401–12. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.09.028. PMID: 19878872.
- Daver N., Thomas D., Ravandi F. et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015;100(5):653–61. DOI: 10.3324/haematol.2014.118588. PMID: 25682595.
- Tan A.C., Vyse S., Huang P.H. Exploiting receptor tyrosine kinase co-activation for cancer therapy. *Drug Discov Today* 2017;22(1):72–84. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.07.010. PMID: 27452454.
- Soverini S., Colarossi S., Gnani A. et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2006;12(24):7374–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1516. PMID: 17189410.
- Soverini S., Vitale A., Poerio A. et al. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients already harbor BCR-ABL kinase domain mutations at low levels at the time of diagnosis. *Haematologica* 2011;96(4):552–7. DOI: 10.3324/haematol.2010.034173. PMID: 21193419.
- Kantarjian H.M., Talpaz M., Giles F. et al. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med* 2006;145(12):913–23. PMID: 17179059.
- Shah N.P., Nicoll J.M., Nagar B. et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2002;2(2):117–25. PMID: 12204532.
- O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al. *In vitro* activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65(11):4500–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0259. PMID: 15930265.
- Redaelli S., Piazza R., Rostagno R. et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009;27(3):469–71. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8853. PMID: 19075254.
- Okabe S., Tauchi T., Tanaka Y. et al. Anti-leukemic activity of axitinib against cells harboring the BCR-ABL T315I point mutation. *J Hematol Oncol* 2015;8:97. DOI: 10.1186/s13045-015-0190-9. PMID: 26239229.
- Anastassiadis T., Deacon S.W., Devarajan K. et al. Comprehensive assay of kinase catalytic activity reveals features of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol* 2011;29(11):1039–45. DOI: 10.1038/nbt.2017. PMID: 22037377.
- Cortes J.E., Saglio G., Kantarjian H.M. et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2333–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899. PMID: 27217448.
- Baeuerle P.A., Kufer P., Bargou R. BiTE: Teaching antibodies to engage T-cells for cancer therapy. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11(1):22–30. PMID: 19169956.
- Burki T.K. Blinatumomab significantly improves overall survival. *Lancet Oncol* 2017;18(4):e203. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30183-3. PMID: 28285842.
- Patel S.B., Gojo I., Tidwell M.L. et al. Subdural hematomas in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving imatinib mesylate in conjunction with systemic and intrathecal chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2011;52(7):1211–4. DOI: 10.3109/10428194.2011.566950. PMID: 21534873.
- Kantarjian H., Cortes J., Kim D.W. et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood* 2009;113(25):6322–9. DOI: 10.1182/blood-2008-11-186817. PMID: 19369231.
- Etienne G., Cony-Makhoul P., Mahon F.-X. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med* 2002;347(6):446. DOI: 10.1056/NEJM200208083470614. PMID: 12167692.
- Hemesath T.J., Price E.R., Takemoto C. et al. MAP kinase links the transcription factor Microphthalmia to c-Kit signalling in melanocytes. *Nature* 1998;391(6664):298–301. DOI: 10.1038/34681. PMID: 9440696.

Статья поступила: 20.07.2017. Принята в печать: 29.08.2017.

Article received: 20.07.2017. Accepted for publication: 29.08.2017.