

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА  
И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОИДНЫХ  
ОПУХОЛЕЙ

### Острые лейкозы со смешанным фенотипом: клинико-лабораторные особенности и прогноз

А.С. Антипова<sup>1</sup>, О.Ю. Баранова<sup>1</sup>, М.А. Френкель<sup>1</sup>,  
Н.Н. Тупицын<sup>1</sup>, Н.А. Купрышина<sup>1</sup>, Т.Н. Обухова<sup>2</sup>, А.Д. Ширин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

<sup>2</sup> ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, Новый Зыковский пр-д., д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить клинико-лабораторные особенности и прогноз при острых лейкозах со смешанным фенотипом (ОЛСФ).

**Методы.** Из 208 больных, обследованных в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2000 по 2014 г., диагноз ОЛСФ был установлен у 5 (2,4 %). В настоящее исследование включены 13 больных. Из них 5 пациентов находились в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» ( $n = 5$ ), а 8 — в четырех других гематологических стационарах г. Москвы ( $n = 8$ ). Диагноз устанавливался в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2008 г. Медиана возраста составила 48 лет (диапазон 20–75 лет).

**Результаты.** У большинства пациентов был установлен В/М-иммунофенотип заболевания ( $n = 11$ ) и только у 2 — Т/М-иммунофенотип. Самой частой хромосомной аберрацией была  $t(9;22)(q34;q11)$ , которая диагностирована у 5 (55,5 %) пациентов. Транскрипт *BCR-ABL* был выявлен у 8 из 9 обследованных больных. Выбор лечения определялся цитогенетическим и молекулярно-биологическим профилями заболевания. При обнаружении  $t(9;22)(q34;q11)$  и/или химерного гена *BCR-ABL* больные получали иматиниб в комбинации со схемами полихимиотерапии, разработанными для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ;  $n = 8$ ). При отсутствии Ph-хромосомы ( $n = 1$ ) или неизвестных цитогенетическом и молекулярно-биологическом профилях ( $n = 4$ ) индукция ремиссии проводилась по схемам, разработанным для острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), или по комбинированным схемам, включавшим цитостатические препараты для лечения как ОМЛ, так и ОЛЛ. Частота полной ремиссии составила 83,3 %, ранняя летальность — 8,3 %. Показатели 3-летней общей выживаемости (ОВ) составили 18,2 % при медиане наблюдения 14 мес., 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) — 12,8 % при медиане 16 мес. Полные ремиссии были достигнуты у всех больных Ph+ ОЛСФ.

**Заключение.** Специфических клинико-лабораторных признаков диагноза ОЛСФ не существует. При Ph-позитивном варианте ОЛСФ обязательный компонент терапии — ингибиторы тирозинкиназ (ИТК). Представляется более перспективным использовать ИТК с режимами лечения ОЛЛ со сниженной интенсивностью. Проблема лечения пациентов с Ph-негативными ОЛСФ остается нерешенной.

MYELOID  
MALIGNANCIES

### Mixed Phenotype Acute Leukemia: Clinical and Laboratory Features, and Prognosis

A.S. Antipova<sup>1</sup>, O.Yu. Baranova<sup>1</sup>, M.A. Frenkel<sup>1</sup>, N.N. Tupitsyn<sup>1</sup>,  
N.A. Kupryshina<sup>1</sup>, T.N. Obukhova<sup>2</sup>, A.D. Shirin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

<sup>2</sup> Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

#### ABSTRACT

**Objective.** To determine clinical and laboratory features and prognosis of mixed-phenotype acute leukemia (MPAL).

**Methods.** Of 208 AL patients treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center over past 14 years, MPAL was diagnosed in 5 cases (2.4 %). In total 13 patients were enrolled in this study; these patients were hospitalized in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center ( $n = 5$ ) and in four other hematological hospitals of Moscow ( $n = 8$ ). The disease was diagnosed in accordance with the 2008 WHO classification. The median age was 48 years (ranged from 20 to 75 years).

**Results.** B/M-phenotype was diagnosed in most patients ( $n = 11$ ) and T/M only in 2 patients. Translocation  $t(9;22)(q34;q11)$  was the most common chromosome aberration diagnosed in 5 (55.5 %) patients. *BCR-ABL* chimeric gene was in 8 of 9 patients. Treatment strategy was determined by molecular biological and cytogenetic MPAL profiles. Patients with  $t(9;22)(q34;q11)$  and/or *BCR-ABL* chimeric gene treated with иматиниб combined with ALL-regimes ( $n = 8$ ). Patients with Ph-negative MPAL ( $n = 1$ ) or unknown molecular biological and cytogenetic MPAL profiles ( $n = 4$ ) received AML-directed therapy or combined regimes for the treatment of ALL and AML. Complete remission (CR) was obtained in most patients (83.3 %) with low rate of early mortality (8.3 %). 3-year OS was 18.2 % (median 14 months), 3-year RFS was 12.8 % (median 16 months). CRs were induced in all Ph+ MPAL patients.

**Conclusion.** There are no specific clinical and laboratory predictors of MPAL. Tyrosine kinase inhibitors (TKI) play the key role in the treatment of Ph+ MPAL. TKI combined with low intensity ALL regimes seem more promising. The problem of treatment of Ph-negative MPAL patients remains unsolved.

**Ключевые слова:** острые лейкозы со смешанным фенотипом, острые лейкозы с неоднозначной линейностью, билинейные острые лейкозы, бифенотипические острые лейкозы.

**Keywords:** mixed-phenotype acute leukemia, acute leukemia of ambiguous lineage, bilineage leukemia, biphenotypic leukemia.

**Получено:** 10 января 2015 г.

**Принято в печать:** 29 января 2015 г.

**Received:** January 10, 2015

**Accepted:** January 29, 2015

*Для переписки:* Ольга Юрьевна Баранова, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-28-64; e-mail: baranova-crc@mail.ru

*Для цитирования:* Антипова А.С., Баранова О.Ю., Френкель М.А., Тупицын Н.Н., Купрышина Н.А., Обухова Т.Н., Ширин А.Д. Острые лейкозы со смешанным фенотипом: клинико-лабораторные особенности и прогноз. Клин. онкогематол. 2015; 8(2): 136–150.

*For correspondence:* Ol'ga Yur'evna Baranova, PhD., 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-28-64; e-mail: baranova-crc@mail.ru

*For citation:* Antipova A.S., Baranova O.Yu., Frenkel' M.A., Tupitsyn N.N., Kupryshina N.A., Obukhova T.N., Shirin A.D. Mixed Phenotype Acute Leukemia: Clinical and Laboratory Features, and Prognosis. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(2): 136–150 (In Russ.).

## ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. острые лейкозы со смешанным фенотипом (ОЛСФ) включены в самостоятельную категорию острых лейкозов с неоднозначной линейностью (acute leukemia of ambiguous lineage). В эту группу входят также острый недифференцированный лейкоз и лимфобластный лейкоз/лимфома из НК-клеток (естественных киллеров).

Характерной особенностью бластных клеток костного мозга и периферической крови больных ОЛСФ является отсутствие четких признаков дифференцировки по одной из гемопоэтических линий и наличие у опухолевых клеток черт одновременно миелоидной (М — myeloid) и лимфоидной (В- или Т-) принадлежности. Описаны также редкие наблюдения острых лейкозов тройной (М-, В- и Т-) линейной направленности. При этом в одних случаях могут одновременно определяться два клона клеток, каждый из которых экспрессирует маркеры, характерные только для одной линии (**билинейные острые лейкозы**). В других случаях бластные клетки способны экспрессировать на своей поверхности одновременно маркеры миелоидной и лимфоидной (В- или Т-) направленности (**бифенотипические острые лейкозы**). В последнем издании классификации ВОЗ острые лейкозы со смешанным фенотипом более не разделяют на билинейный и бифенотипический варианты и рассматривают в рамках единой нозологической формы.

ОЛСФ диагностируются редко и составляют 2–5 % всех острых лейкозов (ОЛ) [1, 2]. ОЛСФ чаще встречаются у взрослых, но наблюдаются также и в детском возрасте [3–5].

Первое упоминание о ОЛСФ относится к началу 80-х годов прошлого века. В это время появились моноклональные антитела, которые нашли широкое применение в диагностике ОЛ. В 1985 г. J. Miggo и соавт. впервые описали ряд клинических наблюдений ОЛ с одновременной экспрессией бластными клетками миелоидных и лимфоидных маркеров [3]. Эти случаи заболевания автор обозначил как «смешанно-линейные острые лейкозы». В 1987 г. R.P. Gale и соавт. систематизировали накопленные к тому времени данные и ввели новый термин для определения этой группы заболеваний — «гибридные острые лейкозы» [1]. Эти наблюдения положили начало изучению ОЛСФ. В отечественной

литературе биологические и лабораторные особенности ОЛСФ были впервые представлены в работе профессора Н.Н. Тупицына в 1990 г. [6].

На протяжении долгого времени для обозначения этой категории ОЛ исследователи использовали различную терминологию, что создавало определенные сложности. Так, в литературе встречаются термины «смешанно-линейный», «билинейный», «бифенотипический», «гибридный» ОЛ [1, 6].

Впервые критерии диагностики ОЛСФ были предложены в 1995 г. Европейской группой по иммунологической характеристике лейкозов (European Group of Immunological Markers for Leukemias, EGIL) [7]. В основу была положена система оценки линейности в баллах, предложенная D. Catovsky и соавт. в 1991 г. [8]. При этом был использован термин «бифенотипические или смешанно-линейные острые лейкозы». Система оценки основывалась на диагностической ценности (в баллах) каждого цитохимического и иммунофенотипического параметров. Такая балльная система позволила определить четкие диагностические критерии бифенотипического/смешанно-клеточного ОЛ. Были разработаны дифференциально-диагностические критерии для ОЛСФ и острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) с aberrантной коэкспрессией лимфоидных маркеров, а также острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) с коэкспрессией миелоидных маркеров.

В 1998 г. в шкалу оценки линейности, предложенную EGIL, была внесена поправка по увеличению значимости экспрессии миелоидного антигена CD117 до 1 балла [9].

В соответствии с классификацией EGIL 1998 г. диагноз бифенотипического/смешанно-линейного ОЛ может быть установлен, если сумма баллов для антигенов различных линий одновременно превышает 2 балла (табл. 1).

В классификации ВОЗ 2001 г. на основании принципов EGIL 1998 г. бифенотипические и билинейные ОЛ были впервые выделены в рамках категории ОМЛ в отдельную подгруппу острых лейкозов с неоднозначной линейностью [10]. К ним также был отнесен недифференцированный (стволовоклеточный) ОЛ.

По мере накопления данных об этих редких вариантах заболевания в классификацию ВОЗ пересмотра 2008 г. был внесен ряд изменений. ОЛ с неоднозначной линейностью были исключены из категории ОМЛ и выделены в самостоятельную группу заболеваний. В нее вошли ОЛСФ,

**Таблица 1.** Шкала оценки острого смешанно-линейного (бифенотипического) лейкоза по EGIL 1998 г. [9]

Оценка	В-линейность	Т-линейность	Миелоидная линейность
2 балла	CD79a cytIgM cytCD22	CD3 TCR	МРО Лизоцим
1 балл	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CDw65 CD117
0,5 балла	TdT CD24	TdT CD17 CD1a	CD14 CD15 CD64

МРО — миелопероксидаза.

недифференцированный ОЛ, а также редкий вариант лимфобластного лейкоза/лимфомы из НК-клеток. ОЛСФ перестали разделять на билинейный и бифенотипический варианты из-за возможности изменения иммунофенотипа бластных клеток в процессе терапии. Так, в литературе описаны случаи, когда в дебюте заболевание характеризовалось как бифенотипический лейкоз, а при рецидиве соответствовало критериям билинейного [11]. Аналогичным образом у больных с первоначальным диагнозом ОЛСФ при развитии рецидива или на одном из этапов резистентного течения заболевания может быть диагностирован «чистый» ОЛЛ или ОМЛ (феномен «линейного переключения»)[12].

Изменения коснулись оценки диагностических критериев определения линейности. Вместо балльной шкалы оценки линейности определяющим параметром принято наличие специфических признаков: миелоидного — миелопероксидаза (МРО), Т-линейного — cytCD3 и В-линейного — яркая экспрессия CD19. Предпочтительным методом диагностики ОЛСФ по-прежнему остается проточная цитометрия. Однако использование цитохимических и иммунологических методов определения антигенов может также предоставить дополнительную информацию о линейной принадлежности популяции лейкозных клеток (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, определяющим диагностическим критерием для выделения миелоидной дифференцировки служат цитохимические маркеры (МРО и  $\alpha$ -нафтилацетатэстераза с ингибированием натрия фторидом) и иммунофенотипические антигены (МРО, CD11c, CD14, CD64 и лизоцим). Параметры миелоидной линейности клеток должны отвечать следующим требованиям:

- при наличии гетерогенной популяции бластных клеток миелоидные маркеры должны определяться более чем в 20 % из них;
- МРО, выявляемая цитохимически или методом проточной цитометрии, обнаруживается на бластных клетках В- или Т-лимфоидной популяции. Экспрессия миелоидных антигенов CD13, CD33 и CD117 не считается специфичной для идентификации смешанного фенотипа ОЛ;
- наличие четких признаков монобластной дифференцировки на опухолевых клетках В- или Т-лимфоидной популяции: яркая реакция на  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразу с ингибированием натрия фторидом или экспрессия более одного маркера моноцитарной линии (CD11c, CD14, CD64 или лизоцима).

Диагностика Т-линейной дифференцировки основана на положительной реакции при цитометрии с

**Таблица 2.** Критерии диагностики острых лейкозов со смешанным фенотипом в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. [11]

<b>Миелоидная линия</b> МРО (проточная цитометрия, иммуногистохимия*, цитохимия) или моноцитоидная дифференцировка (по крайней мере 2 из перечисленных: $\alpha$ -нафтилацетатэстераза, ингибируемая натрия фторидом, CD11c, CD14, CD64, лизоцим)
<b>Т-лимфоидная линия</b> Цитоплазматический CD3 (цитофлуориметрически с помощью антитела к $\epsilon$ -цепи CD3; иммуногистохимически* с помощью неспецифического поликлонального анти-CD3) или поверхностный CD3 (редко используется для диагностики ОЛСФ)
<b>В-лимфоидная линия</b> Яркая экспрессия CD19 + один из следующих маркеров: CD79a, cytCD22, CD10; или слабая экспрессия CD19 + яркая экспрессия по крайней мере двух из перечисленных маркеров: CD79a, cytCD22, CD10

\* Используется для исследования материала трепанобиопсии костного мозга.

антигеном cytCD3 более чем в 20 % бластных клеток. Для интенсивности свечения моноклональные антитела должны быть конъюгированы с яркими флуорохромами (фикоэритрином или аллокофицианином). Выраженность экспрессии в клетках лейкозной популяции должна быть столь же сильной, как у присутствующих в образце нормальных Т-клеток. При изучении экспрессии CD3 с помощью иммуногистохимического метода в срезах трепанобиоптатов костного мозга следует учитывать возможность реакции с  $\zeta$ -цепью Т-клеточного рецептора, представленного в цитоплазме НК-клеток. Поскольку при иммуногистохимическом исследовании используются только поливалентные Т-клеточные антитела, эта реакция не является абсолютно специфичной для Т-клеток.

Для диагностики В-клеточного компонента, в противоположность описанным ранее критериям миелоидной и Т-лимфоидной дифференцировки, выявление одного маркера считается недостаточным. В-линейная природа бластных клеток может быть определена только при наличии нескольких популяций опухолевых клеток, одна из которых полностью отвечает критериям В-ОЛЛ. При обнаружении одной популяции бластных клеток подтверждением их В-клеточной природы является яркая экспрессия антигена CD19 в сочетании с экспрессией по крайней мере одного из антигенов — CD10, CD79a, cytCD22 — или слабая экспрессия CD19 в сочетании с яркой экспрессией как минимум двух из перечисленных выше маркеров. Согласно критериям EGIL 1998 г., для определения ОЛСФ необходимо, чтобы сумма баллов для каждой линии дифференцировки была более 2. В то же время экспрессия В-клеточного линейно-ассоциированного антигена CD79a оценивается в 2 балла. Однако CD79a не является линейно-специфичным антигеном для В-клеточной линии дифференцировки, известны случаи коэкспрессии CD79a при Т-ОЛЛ. Этот факт объясняет вероятность ошибочной переоценки значимости экспрессии CD79a при определении линейной принадлежности лейкозной популяции.

Использование диагностических критериев ВОЗ 2008 г. позволяет более точно выявлять ОЛСФ. Так, в работе L. Ye и соавт. при анализе данных 1835 больных ОЛ диагноз ОЛСФ на основании балльной системы EGIL был установлен у 74 пациентов [13]. Из них критериям ВОЗ 2008 г. соответствовало лишь 59 случаев (частота совпадения составила 79,7 %).

По мере накопления данных о кариотипе лейкозной популяции ОЛСФ стало возможным установить определенные закономерности цитогенетического профиля этого редкого заболевания, что нашло свое отражение в классификации ВОЗ 2008 г.

Кариотип лейкозных клеток при ОЛСФ характеризуется высокой частотой хромосомных аномалий (59–91 %) [14]. Вместе с тем специфических для этой категории ОЛ хромосомных aberrаций к настоящему времени не выделено. Наиболее часто (11,5–50,0 %) наблюдаются множественные изменения кариотипа (сложный кариотип — 3 и более хромосомные aberrации) [2, 15, 16]. Комплексный кариотип чаще встречается у взрослых, чем у детей [16]. Среди повторяющихся неслучайных хромосомных aberrаций наиболее характерные  $t(9;22)(q34;q11)$  с образованием химерного гена *BCR-ABL1* [17, 18] и  $t(v;11q23)$  с реаранжировкой гена *MLL* [2, 17]. При молекулярно-биологическом исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у больных Ph+ ОЛСФ с равной частотой могут быть выделены два типа цитоплазматического белка (p190 и p210) химерного гена *BCR-ABL*. Наиболее частой хромосомной аномалией, приводящей к реаранжировке гена *MLL*, является транслокация  $t(4;11)(q21;q23)$ . Следующей по частоте считается  $t(11;19)(q23;p13)$ . Также описаны случаи  $t(9;11)$  и  $t(10;11)(p12;q23)$  [5, 16, 19]. Реже встречаются аномалии других хромосом, например делеция длинного плеча хромосомы 6 ( $6q-$ ), а также числовые и структурные нарушения хромосом 5 и 7. В редких случаях (2,6 %) могут выявляться  $t(3;3)(q21;q26.2)$  или  $inv(3)(q21;q26.2)$  с образованием химерного гена *EVT6-RUNX1* [16]. В литературе также описаны единичные наблюдения аномалий короткого плеча хромосомы 17 (17p) [2]. Приведенные хромосомные aberrации могут встречаться как единственные аномалии, но чаще в составе сложного кариотипа.

В классификации ВОЗ 2008 г. все ОЛСФ в зависимости от характеристики кариотипа и иммунофенотипа подразделяются на следующие варианты:

- ОЛСФ с  $t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1$ ;
- ОЛСФ с  $t(v;11q23)$  и реаранжировкой гена *MLL*;
- ОЛСФ, В/М, неуточненный;
- ОЛСФ, Т/М, неуточненный;
- ОЛСФ, неуточненный.

Из категории ОЛСФ исключены варианты ОЛ, которые имеют другие цитогенетические и молекулярно-биологические характеристики, а также отличия в клиническом течении:

1) ОЛ с повторяющимися хромосомными aberrациями —  $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$ ,  $t(15;17)(q21;q12)/PML-RAR\alpha$ ,  $inv(16)(p13.1q22)$  или  $t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11$ ;

2) ОЛ с мутацией гена *FGFR1* («8p11 миелопролиферативный синдром»);

3) ХМЛ в фазе бластного криза;

4) ОЛ, трансформировавшиеся из миелодиспластического синдрома;

5) вторичные ОЛ.

Перечисленные случаи ОЛ рассматриваются в соответствующих разделах классификации ВОЗ 2008 г. При этом в формулировке диагноза необходимо дополнительно указывать смешанный фенотип лейкозной популяции.

Все варианты ОЛСФ довольно редки (2–5 %), каждый из них встречается приблизительно в 1 % случаев всех ОЛ. ОЛСФ с  $t(9;22)$  чаще диагностируются у взрослых, в противоположность ОЛСФ с  $t(v;11q23)$ , а также ОЛСФ Т/М; неуточненный — преимущественно у детей. При одних вариантах ОЛСФ опухоль чаще представлена диморфной популяцией бластных клеток, например, при ОЛСФ с  $t(9;22)$  — миелобластами и лимфобластами, при ОЛСФ с  $t(v;11q23)$  — монобластами и лимфобластами. Однако чаще клетки лейкозной популяции не имеют признаков морфологической дифференцировки и расцениваются как недифференцированные клетки. Представляет интерес тот факт, что в литературе нет описания клинических наблюдений ОЛСФ с  $t(v;11q23)$  и иммунофенотипом Т/М, что, тем не менее, не исключает вероятность его существования. Характерных клинико-лабораторных особенностей, отличающих ОЛСФ от других ОЛ, не описано. Однако есть наблюдения с высокой частотой случаев лейкоцитоза в дебюте ОЛСФ с  $t(9;22)$  и, особенно, ОЛСФ с  $t(v;11q23)$ . К неуточненным ОЛСФ можно отнести наблюдения, когда опухолевые клетки имеют иммунофенотипические признаки принадлежности одновременно к обоим лимфоидным Т- и В-линиям клеточной дифференцировки, а также ОЛ с трехлинейным иммунофенотипом (В-, Т-лимфоидным и миелоидным). Клинические наблюдения этих вариантов ОЛСФ крайне малочисленны, что не позволяет сделать вывод об их клинико-лабораторных особенностях и прогнозе.

К настоящему времени описания В- или Т-мегакариоцитарного либо В- или Т-эритробластного ОЛ в литературе отсутствуют. По всей видимости, объяснением этому служит тот факт, что эритроидные и мегакариоцитарные клоны являются более ранним ответвлением от полипотентных гемопоэтических стволовых клеток. По этой причине, вероятно, клеток-предшественниц с В/Т-лимфоидными и одновременно мегакариоцитарными или эритроидными признаками дифференцировки не существует.

Редкость случаев ОЛСФ затрудняет проведение рандомизированных проспективных исследований по изучению различных лечебных подходов и прогноза. Число таких работ весьма ограничено. К настоящему времени знания об ОЛСФ получены в большинстве случаев по результатам немногочисленных одноцентровых исследований и серии описаний отдельных клинических наблюдений. В литературе имеются сведения лишь о нескольких репрезентативных исследованиях, проведенных у детей или взрослых и включавших от 20 до 100 пациентов [2, 5, 16, 20]. Кроме того, доступные в литературе клинические исследования, опубликованные за последние 2 десятилетия, зачастую объединяют гетерогенную группу больных, у части из которых диагноз ОЛСФ является сомнительным в свете современных критериев. Нередко в эти исследования включали больных ОМЛ с коэкспрессией лимфоидных маркеров и ОЛЛ с коэкспрессией миелоидных маркеров, которые в силу недостаточных диагностических возможностей ранее трактовались как ОЛСФ. В связи с этим мы сконцентрировали внимание на анализе результатов терапии в тех исследованиях, в которых диагностика ОЛСФ проводилась в соответствии с критериями ВОЗ 2008 г. [2, 16, 18, 20].

Единых алгоритмов терапии ОЛСФ к настоящему времени не разработано. Как правило, лечебная стратегия

определяется в большей степени опытом лечебного центра и гематолога. Одни исследователи отдают предпочтение программам, разработанным для лечения ОМЛ, другие — считают более оправданным использование схем терапии ОЛЛ [16]. Кроме того, в ряде случаев могут использоваться комбинированные режимы лечения [21]. Некоторые исследователи придерживаются мнения о необходимости проведения на первом индукционном этапе программы, разработанной для ОМЛ, а при резистентном течении — переходить на схемы для ОЛЛ [5]. Кроме того, предпринимались попытки адаптировать терапию в соответствии с иммуновариантом ОЛСФ. В то же время большинство исследователей единодушны во мнении о неблагоприятном прогнозе при ОЛСФ и необходимости проведения интенсифицированной терапии с обязательным выполнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) на постконсолидационном этапе при достижении уже первой полной ремиссии [15, 17, 22, 23].

При анализе результатов терапии отмечается большая эффективность программ, разработанных для лечения ОЛЛ. Так, в наиболее крупном из известных к настоящему времени исследовании E. Matutes и соавт., включившем 100 взрослых и детей, полные ремиссии были достигнуты у 85 % пациентов при использовании программ, разработанных для ОЛЛ, и лишь у 41 % лиц, получавших лечение по схемам для ОМЛ [16]. При использовании программ терапии ОЛЛ медиана общей выживаемости (ОВ) составила 139 мес., при схемах для ОМЛ — только 11 мес. ( $p = 0,003$ ). Независимыми факторами прогноза в этом исследовании были возраст, обнаружение Ph-хромосомы и вариант индукционной терапии. Медиана ОВ у детей составила 139 мес., у взрослых — 11 мес. ( $p = 0,001$ ). При обнаружении Ph-хромосомы этот показатель составил 8 мес., в группе больных с нормальным кариотипом — 139 мес.; при обнаружении любых других хромосомных aberrаций — 28 мес. ( $p = 0,002$ ).

В исследовании A. Agibi и соавт. [24], проведенном у 31 взрослого больного ОЛСФ, 7 пациентов получили лечение по схеме «3+7», остальные — режим Нурег-CVAD. Результаты терапии продемонстрировали большую эффективность режимов, разработанных для лечения ОЛЛ. Частота полных ремиссий (ПР) составила 57 и 78 % соответственно, однако не было отмечено статистически значимых различий в показателях 2-летней ОВ у больных ОЛСФ, которым проводилась терапия по программе для ОМЛ или ОЛЛ.

В то же время в ряде исследований продемонстрированы преимущества комбинированных программ терапии, направленных на редукцию и миелоидных, и лимфоидных лейкозных клонов. В работе китайских ученых X.Q. Xu и соавт. диагноз бифенотипического ОЛ в соответствии с критериями EGIL был установлен у 21 из 452 больных ОЛ [2]. Использовались три режима терапии: программа ОМЛ,  $n = 5$  (DA — даунорубицин, цитарабин), программа ОЛЛ,  $n = 6$  (VDCPL — винкристин, даунорубицин, циклофосфамид, преднизолон, L-аспарагиназа) и комбинированная программа ОМЛ + ОЛЛ,  $n = 10$  (VPDA — винкристин, преднизолон, даунорубицин, цитарабин). Частота достижения ПР составила 71,4 % (15 из 21), в основном при использовании программы ОМЛ + ОЛЛ (9 из 15). Таким образом, комбинированная терапия оказалась более эффективной в достижении первой ремиссии [2].

В исследовании S.J. Wang и соавт. также отдавали предпочтение комбинированным программам терапии, таким как DA + VCP или DA + VPL (даунорубицин, цитарабин + винкристин, циклофосфамид, преднизолон или даунорубицин, цитарабин + винкристин, преднизолон, L-аспарагиназа). Использование этих режимов позволило достичь ПР у всех 6 пациентов в отличие от 2 больных с неудачей лечения по программе ОЛЛ [21].

В исследовании Y. Lingzhi и соавт. представлены результаты лечения 34 больных ОЛСФ [20]. Проведен сравнительный анализ двух режимов терапии: комбинированной программы лечения ОМЛ + ОЛЛ,  $n = 24$  (МОАР, IOAP, DOAP — митоксантрон, идарубицин или даунорубицин + стандартные дозы цитарабина + винкристин либо виндезин + преднизолон) и схемы CAG,  $n = 10$  (малые дозы цитарабина, акларубицин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). ПР были достигнуты у 14 (58 %) и у 7 (70 %) больных соответственно, различия статистически незначимы ( $p = 0,802$ ). Следует отметить, что у 5 из 6 больных, не ответивших на первый метод лечения, ПР была достигнута после проведения CAG. Несмотря на высокую непосредственную эффективность лечения, отдаленные результаты оказались неудовлетворительными. Улучшить результаты удалось только при проведении аллоТГСК. Медиана ОВ при выполнении аллоТГСК составила 22 мес., только химиотерапии — 9 мес. ( $p = 0,004$ ) [20].

В недавно опубликованном крупном многоцентровом исследовании из Латинской Америки собраны сведения о 27 больных ОЛСФ. Диагноз был установлен в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2008 г. Подавляющее число больных (70 %) имели В/М-иммунофенотип. Проводился интенсифицированный комбинированный режим индукции по схеме «3+7» + Нурег-CVAD. Поддерживающее лечение заимствовано из программ терапии ОЛЛ и выполнено у 68 % пациентов. ПР были достигнуты у большинства больных (85,2 %). Вместе с тем отдаленные результаты терапии оказались весьма неудовлетворительными: медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 13 мес., медиана ОВ — 14,8 мес. Ко времени проведения анализа 70,4 % пациентов умерли, в большинстве случаев (73,6 %) на фоне прогрессирования заболевания [25].

В связи с высокой частотой Ph-позитивных ОЛСФ важным аспектом обсуждаемой проблемы является изучение роли ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) 1-го и 2-го поколений. Остаются неясными оптимальный режим терапии этого варианта заболевания, проблемы мониторинга минимальной остаточной болезни, роль аллоТГСК в разных возрастных группах, посттрансплантационная стратегия лечения. Кроме того, не решен вопрос о том, существуют ли статистически значимые различия в прогнозе между Ph+ ОЛСФ и Ph+ ОЛЛ в эру ИТК.

Анализ мирового опыта терапии Ph+ ОЛСФ свидетельствует о несомненном преимуществе сочетания цитостатических препаратов с ИТК при ОЛСФ. Так, в литературе представлены результаты исследования у 464 больных ОМЛ, из которых у 13 (2,8 %) в соответствии с критериями ВОЗ 2008 г. был выявлен ОЛСФ [18]. Частота Ph+ ОМЛ (после исключения ОЛСФ и ХМЛ в фазе бластного криза) в группе ОМЛ составила 0,35 %, Ph+ ОЛСФ среди всех ОЛСФ — 38,4 %, т. е. случаи обнаружения Ph-хромосомы были намного чаще

при ОЛСФ по сравнению с ОМЛ. Частота достижения ПР при Ph+ ОЛСФ и Ph+ ОМЛ статистически значимо не различалась и не превысила 40 %. Медиана ОВ у больных Ph+ ОЛСФ составила всего 4 мес., что намного меньше, чем при Ph+ ОМЛ, — 12 мес. ( $p = 0,03$ ). В этом исследовании пациентам проводилась только химиотерапия, ни один из них не получал ИТК. Результаты исследования демонстрируют очевидную необходимость использования ИТК при обнаружении Ph-хромосомы.

Группой китайских ученых L.Z. Yap и соавт. были представлены результаты анализа эффективности лечения 87 больных ОЛСФ [26], в т. ч. 15 (17,2 %) пациентов с t(9;22). У всех 15 больных диагностирован В/М-линейный фенотип. Ph-хромосома как единственная хромосомная aberrация выявлена в 53,3 % (8 из 15) наблюдений, в составе комплексного кариотипа — в 33,3 % (5 из 15). Следует отметить, что у 2 (13,3 %) пациентов отмечался нормальный кариотип, а химерный ген *BCR-ABL* был выявлен с помощью ПЦР. У 40 % больных обнаружен тип p190 химерного гена (e1a2), а у 60 % — тип p210 (b2a2 или b3a2). Частота ПР составила 70 % после 1 курса индукционной терапии. Статистически значимого улучшения показателей ОВ удалось достичь при проведении аллогенной трансплантации костного мозга ( $p = 0,004$ ).

Опыт успешного лечения 2 больных Ph+ ОЛСФ сообщается в работе F. Nagasawa и соавт. [27]. В обоих наблюдениях заболевание характеризовалось В/М-линейным иммунофенотипом. На индукционном этапе был использован режим Нурег-CVAD совместно с иматинибом в дозе 600 мг/сут. В обоих случаях был достигнут не только полный гематологический, но и молекулярный ответ. На этапе консолидации больные получали терапию дазатинибом в дозе 140 мг/сут. К сожалению, сведения о длительности эффекта в работе отсутствуют.

Сравнение результатов лечения 29 больных Ph+ В-ОЛЛ и 13 больных Ph+ ОЛСФ было проведено группой японских ученых. Частота ПР при одновременном использовании иматиниба и химиотерапии была сопоставимой: 85 и 100 % соответственно ( $p = 0,14$ ). Показатели 5-летней ОВ и БРВ также не различались (ОВ: 53 и 55 % соответственно,  $p = 0,87$ ; БРВ: 42 и 46 % соответственно,  $p = 0,94$ ). Таким образом, протоколы по одновременному использованию химиотерапии и ИТК, являющиеся на сегодня стандартом лечения Ph+ ОЛЛ, авторы рекомендуют в качестве стандарта терапии Ph+ ОЛСФ [28].

На основании представленного обзора литературных данных становится очевидным, что многие вопросы диагностики и терапии ОЛСФ к настоящему времени остаются нерешенными. Биологические особенности лейкозной популяции, ее морфоцитохимическая, иммунофенотипическая и цитогенетическая гетерогенность зачастую вызывают значительные трудности в выборе оптимального лечебного подхода у этой категории больных. Результаты терапии при ОЛСФ до настоящего времени остаются неудовлетворительными. Причины неудач лечения исследователи закономерно связывают с высокой частотой прогностически неблагоприятных аномалий кариотипа, экспрессией антигена CD34 у большинства больных и др. Исходя из вышеизложенного становится обоснованной важность комплексного изучения этой редкой категории ОЛСФ с целью проанализировать особенности клинико-лабораторных характеристик и прогноза. Подобное исследование может способствовать более глубокому по-

ниманию отдельных вопросов патогенеза ОЛСФ, а также оптимизации лечебных подходов и улучшению качества жизни пациентов с этим редким заболеванием.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 208 больных ОЛ, наблюдавшихся в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с января 2000 г. по ноябрь 2014 г. Группу составили 120 (58 %) больных ОМЛ, 12 (6 %) — миелоидной саркомой, 61 (29 %) — ОЛЛ, 10 (4,7 %) — Т-клеточной лимфомой/лейкозом, 5 (2,3 %) — ОЛСФ. Диагноз ОЛ устанавливался в лаборатории иммунологии гемопозеза человека ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2008 г. Больные острым промиелоцитарным лейкозом в исследование не включались.

В период с 2007 по 2014 г. в лаборатории иммунологии гемопозеза человека ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» диагноз ОЛСФ был установлен у 8 больных, которые наблюдались в ГВКГ им. Бурденко, ГКБ № 40, ГКБ № 52, ГКБ № 81. Таким образом, всего группу больных ОЛСФ составило 13 пациентов.

При исследовании аспирата костного мозга оценивалось содержание миелокариоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ), проводился подсчет миелограммы. Цитохимические методы исследования включали определение МПО, липидов,  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы с ингибированием натрия фторидом и PAS-вещества.

Имунофенотипирование проводилось на свежих образцах аспирата костного мозга методом проточной цитофлуориметрии. Экспрессию антигенов изучали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием широкой панели моноклональных антител (CD19, CD20, CD22, cytCD22, CD7, CD5, CD3, cytCD3, MPO, CD117, CD13, CD33, CD64, CD14, TdT, CD34, HLA-DR, CD10, CD38, CD56, CD61, Gly A). Оценка результатов проводилась на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson, США) в гейте бластных клеток, которые идентифицировались на основании светорассеяния. Антигенпозитивными считались случаи с экспрессией маркера на более 20 % лейкозных клеток для мембранной реакции и на более 10 % — для цитоплазматической.

Цитогенетическое исследование осуществлялось согласно международной номенклатуре ISCN (1995). При подготовке образцов костного мозга применялись прямые и краткосрочные способы культивирования. В среднем проанализировано 20 клеточных метафаз в каждом конкретном случае. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) отдельно определялась t(9;22)(q34;q11.2). К неблагоприятным нарушениям кариотипа отнесены Ph-хромосома, числовые и структурные нарушения хромосом 5 и 7, аномалии длинного плеча хромосомы 3, а также множественные аномалии кариотипа ( $\geq 3$ ). Другие хромосомные aberrации рассматривались как промежуточные прогностические факторы.

Молекулярный метод диагностики был использован для определения экспрессии химерного транскрипта *BCR-ABL1* типов p190 и p210 с помощью ПЦР в реальном времени.

Выбор лечения определялся цитогенетическим и молекулярно-биологическим профилями заболевания.

При обнаружении t(9;22)(q34;q11) и/или химерного гена *BCR-ABL* больные получали иматиниб в комбинации со схемами полихимиотерапии ОЛЛ ( $n = 8$ ). При отсутствии Ph-хромосомы или неизвестных цитогенетическом и молекулярно-биологическом профилях заболевания индукция ремиссии проводилась по схемам лечения ОМЛ или комбинированным режимам, включавшим цитостатические препараты для лечения как ОМЛ, так и ОЛЛ ( $n = 4$ ). Выбор схемы полихимиотерапии проводился в зависимости от принятых подходов в каждом гематологическом отделении, возраста и общего состояния пациента на момент постановки диагноза. Программы терапии ОМЛ объединили цитарабин-антрациклиновые комбинации (схема «3+7»), программы терапии ОЛЛ включали антрациклины, винкалалоиды, глюкокортикостероиды, L-аспарагиназу, циклофосфамид и др. Комбинированные режимы одновременно включали цитостатические препараты, используемые для лечения ОМЛ и ОЛЛ. Родственная аллотрансплантация выполнена 1 пациенту.

Расчет выживаемости пациентов проводился на 1 декабря 2014 г. Кривые выживаемости, построенные по методу Каплана—Мейера, сравнивались с использованием лог-рангового критерия. Для определения статистической значимости параметрических признаков применялся критерий Стьюдента. Сравнительный анализ непараметрических признаков осуществлялся с помощью построения таблиц сопряженности (в зависимости от численности исследуемых групп использовался точный критерий Фишера или критерий  $\chi^2$ ). Статистический анализ проведен с использованием программы SPSS 16.0 для Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализируемой группе 13 больных ОЛСФ распределение по полу было статистически сопоставимым: 7 (53,8 %) мужчин и 6 (46,2 %) женщин. Медиана возраста составила 48 лет (диапазон 20–75 лет), при этом 2 (15,4 %) пациента были старше 65 лет.

Клинико-лабораторные характеристики больных ОЛСФ представлены в табл. 3. У 10 пациентов отмечалась бластная инфильтрация костного мозга без экстрамедуллярных очагов поражения. Только у 2 пациентов

имела место умеренная спленомегалия, при этом у одного из них в сочетании с гепатомегалией. У 1 больного диагностирован нейрорлейкоз при рецидиве заболевания.

Число лейкоцитов колебалось в значительных пределах — от 0,9 до  $136,5 \times 10^9/\text{л}$ . Число лейкоцитов более  $30 \times 10^9/\text{л}$  отмечалось в 4 наблюдениях. Уровень гемоглобина в среднем составил 88 г/л, глубокая анемия (43 г/л) диагностирована только у 1 больного. Показатели числа тромбоцитов колебались в пределах  $42\text{--}206 \times 10^9/\text{л}$ , в среднем составили  $98 \times 10^9/\text{л}$ . У большинства больных определялась тромбоцитопения I–III степени. Случаев тромбоцитопении IV степени не зарегистрировано, у 4 из 13 больных число тромбоцитов было выше  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Количество миелокариоцитов в костном мозге в среднем составило  $198,5 \times 10^9/\text{л}$ , в 10 случаях аспираты были нормо- и гиперклеточными, в 3 наблюдениях — гипоклеточными ( $15\text{--}38 \times 10^9/\text{л}$ ). Число бластных клеток у большинства больных было выше 50 % и только в 3 случаях колебалось от 20,8 до 42 %. В среднем по группе этот показатель составил 68,7 %.

Бластная популяция костного мозга в 4 наблюдениях характеризовалась смешанными морфологическими признаками: часть клеток содержала зернистость и была сходна с миелобластами. У остальных 9 больных она не имела признаков морфологической дифференцировки и расценивалась как недифференцированные клетки. При цитохимическом исследовании у этих 8 пациентов в лейкозных клетках обнаруживались миелопероксидаза и/или липиды. Неспецифическая эстераза в бластных клетках отсутствовала во всех исследованиях. PAS-позитивное вещество у большинства больных (10 из 11 обследованных) выявлялось в диффузной форме, как в миелобластах. Кроме того, в 4 наблюдениях в бластной популяции определялся второй PAS-позитивный клон с гранулярной формой реакции, как в лимфобластах (см. табл. 3). Таким образом, морфоцитохимические данные позволили у 8 из 13 пациентов констатировать гетерогенность лейкозной популяции клеток костного мозга.

При иммунофенотипировании экспрессия миелоидных антигенов CD13 и CD33 была установлена во всех изучаемых случаях, МРО — в 5 из 9. Т-направленность дифференцировки определялась в 2 наблюдениях на основании экспрессии *cytCD3* и других Т-антигенов.

Таблица 3. Клинико-лабораторные характеристики больных острыми лейкозами со смешанным фенотипом

Пациент			Цитохимические реакции										
№	Пол	Возраст, лет	Экстрамедуллярное поражение	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	БК ПК, %	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	БК КМ, %	Гликоген				
									МПО, %	Судан, %	$\alpha$ -НАЭ, %	диффузная форма, %	гранулярная форма, %
1	М	22	ЦНС в рецидиве	50,0	94,0	НД	НД	89,8	0	3	0	10	1
2	Ж	59	Нет	6,4	НД	120	206	63,2	0	0	0	100	0
3	М	55	Нет	12,2	6,0	139	156	32,4	0	10	0	50	0
4	М	20	Гепатоспленомегалия	71,5	61,0	79	62	90,8	0	7	0	10	10
5	Ж	43	Спленомегалия	0,9	0	65	94	70,4	5	60	0	10	0
6	Ж	48	Нет	60,0	94,5	57	85	97,4	30	50	0	0	12
7	М	59	Нет	136,5	27,0	79	42	69,4	60	90	0	100	0
8	М	34	Нет	11,1	43,0	70	106	42,0	5	40	0	50	0
9	Ж	55	Нет	9,5	27,0	101	69	76,8	0	0	0	50	50
10	Ж	73	Нет	3,8	0	105	68	81,0	100	100	0	50	0
11	М	32	Нет	25,7	30,0	43	150	88,6	5	НД	0	2	5
12	Ж	75	Нет	10,5	2,0	86	77	20,8	НД	НД	НД	НД	НД
13	М	54	Нет	108,4	25,0	111	62	70,0	50	50	0	40	0

$\alpha$ -НАЭ —  $\alpha$ -нафтилацетатэстераза с ингибированием натрия фторидом; БК КМ — бластные клетки костного мозга; БК ПК — бластные клетки периферической крови; НД — нет данных.

**Таблица 4.** Иммунофенотипические особенности бластных клеток костного мозга больных острыми лейкозами со смешанным фенотипом

№	Диагноз	Миелоидные маркеры				Т-лимфоидные маркеры				В-лимфоидные маркеры				Маркеры клеток-предшественниц		Другие маркеры	
		CD13	CD33	CD 117	MPO	cytCD3	CD3	CD5	CD7	CD19	CD22	cytCD22	CD34	TdT	CD38	CD10	HLA-DR
1	M/B	97,8	26,7	НД	66,2	НД	5,9	2,0	35,2	97,5	93,8	НД	91,7	НД	88,0	89,3	97,9
2	M/B	69,7	39,7	НД	52,9	НД	1,0	0,8	3,8	81,5	80,1	НД	84,7	78,8 <sup>a</sup>	4,7	88,7	85,5
3	M/B	50,6	84,8	11,7	6,7	2,8	1,9	1,6	44,6	74,1	1,6	25,7	59,9	31,0	54,2	41,9	85,3
4	M/B	79,0	57,8	НД	43,5	НД	1,1	1,8	35,7	84,4	1,9	50,5	94,6	88,4	78,6	79,2	96,1
5	M/T	61,7	46,4	НД	0	50,2	2,3	86,7	91,2	5,0	4,5	НД	82,7	5,0 <sup>b</sup>	93,9	0,7	48,4
6	M/B	35,6	59,9	НД	18,0	НД	3,4	2,8	2,5	83,9	60,5	96,0	89,5	21,2	47,3	2,1	96,2
7	M/B	85,9	80,3	2,9	НД	НД	5,2	4,4	9,6	71,0	3,4	17,7	79,4	0	67,6	53,6	85,3
8	M/B	46,5	56,6	НД	68,8	НД	3,0	5,3	9,5	45,5	43,4	НД	74,0	65,3 <sup>b</sup>	49,7	40,1	89,3
9	M/B	89,6	28,3	0,3	Фон	0	2,1	0,9	70,5	93,2	39,1	80,7	96,2	85,6	НД	93,9	95,2
10	M/B	58,6	9,6	НД	95,0	НД	1,5	0,7	3,9	23,7	1,7	27,4	98,5	24,6 <sup>a</sup>	97,6	0,6	89,0
11	M/T	65,0	3,6	НД	7,3	25,0	15,3	1,1	93,0	2,0	0,1	НД	6,1	0	89,1	0,5	74,9
12	M/B	50,1	48,9	0	0	НД	НД	НД	НД	91,1	0	12,3	85,3	21,8	НД	0	НД
13	M/B	83,7	72,1	10,4	НД	НД	5,4	3,8	5,2	76,4	13,8	НД	74,0	57,7 <sup>a</sup>	52,9	57,6	84,4

В/М — В-лимфоидный/миелоидный иммунофенотип; Т/М — Т-лимфоидный/миелоидный иммунофенотип; НД — нет данных; Фон — фоновая реакция.

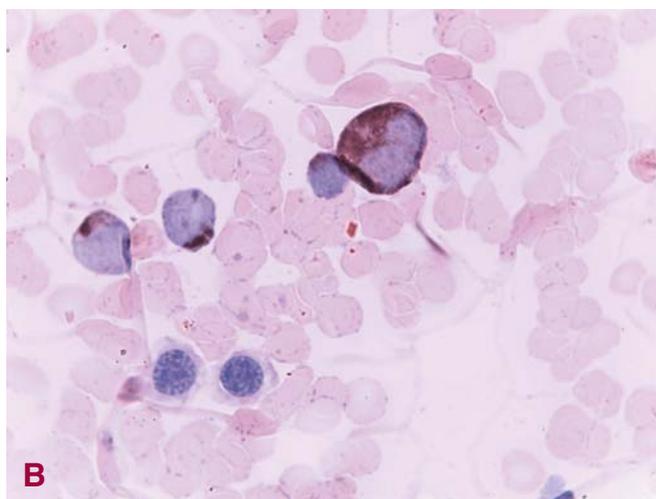
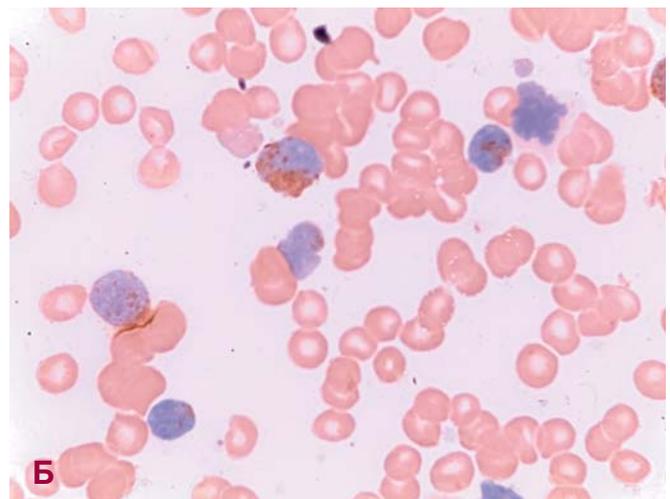
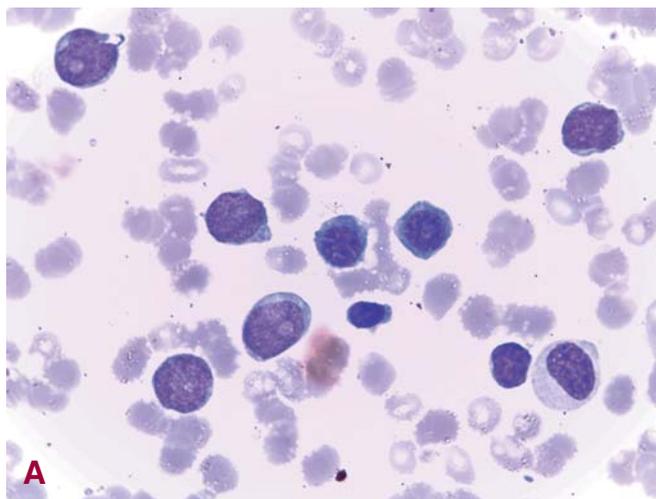
<sup>a</sup> TdT+cytCD22+ (В-линейные предшественники).

<sup>b</sup> TdT+cytCD3+ (Т-линейные предшественники).

<sup>c</sup> TdT+CD20+ (В-линейные предшественники).

В-иммунофенотип констатировали у 11 пациентов (табл. 4). Уровень экспрессии антигена CD34 был высоким почти у всех больных (12 из 13) и составил в среднем 75,2 %. Маркеры моноцитоидной, эритроидной, мегакариоцитарной и NK-клеточной дифференцировки

на бластных клетках отсутствовали. Таким образом, полученные данные позволили установить в 2 случаях смешанный М/Т-иммунофенотип бластов, в 11 — М/В-иммунофенотип. При этом у 3 (23 %) пациентов опухолевые клетки представлены двойной популяцией

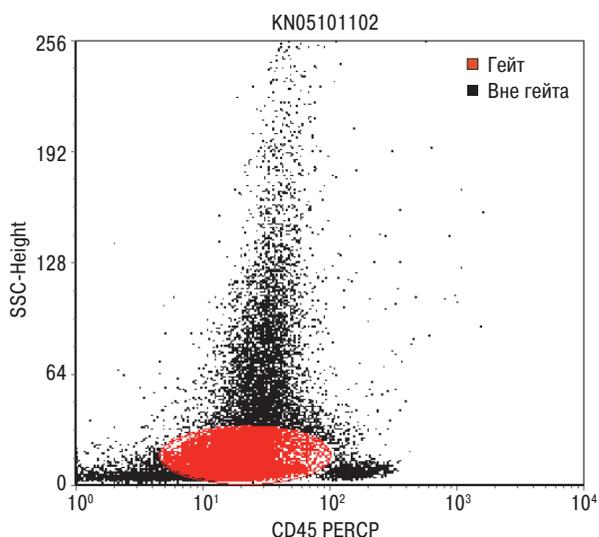


**Рис. 1.** Бластные клетки в пунктате костного мозга пациента № 10 с острым лейкозом со смешанным фенотипом:

А — окраска по Романовскому—Гимзе, ×1000; Б — окраска на миелопероксидазу, ×1000; В — окраска на липиды, ×1000

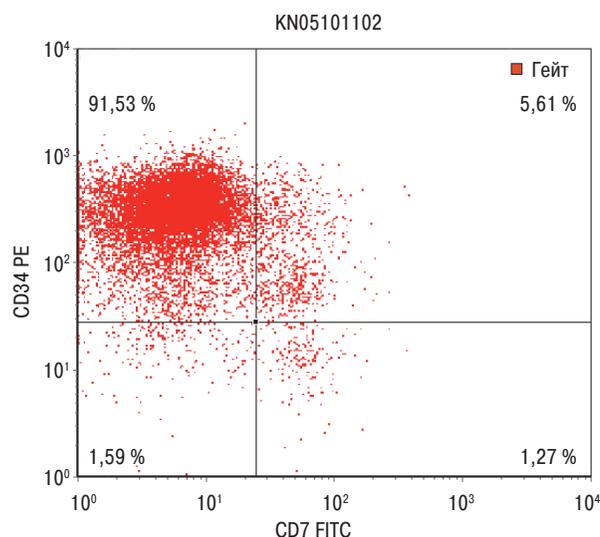
**Fig. 1.** Blast cells in bone marrow punctate (patient #10 with mixed phenotype acute leukemia):

А — Romanowsky—Giemsa stain, ×1000; Б — staining for myeloperoxidase, ×1000; В — staining for lipids, ×1000



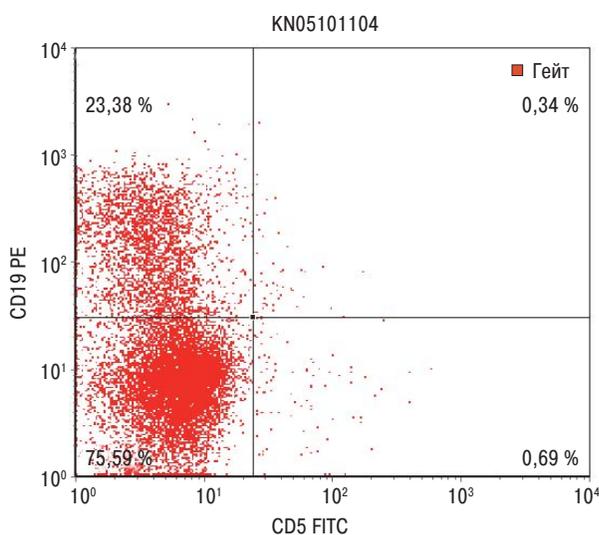
**Рис. 2.** Гейт бластных клеток R1 (выделен красным цветом) на основании экспрессии общелейкоцитарного антигена CD45 (ось X) и бокового светорассеяния SSC (ось Y)

**Fig. 2.** Blast cell gate R1 (marked with red) based on expression of leukocyte common antigen CD45 (X axis) and lateral light scattering SSC (Y axis)



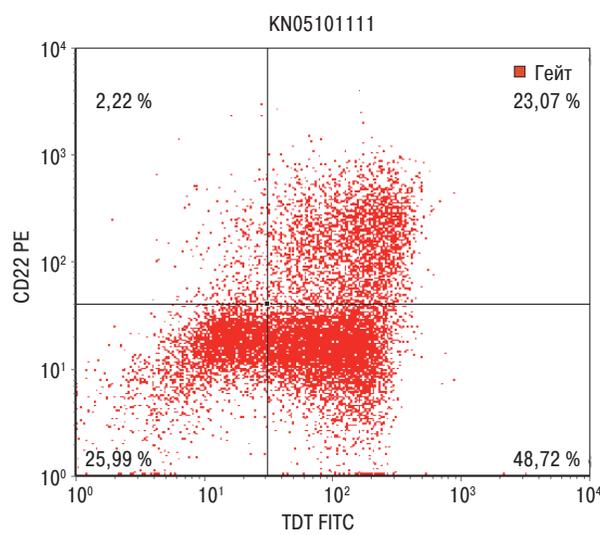
**Рис. 3.** Экспрессия стволовых антигена CD34 на бластных клетках (ось Y)

**Fig. 3.** Expression of stem cell antigen CD34 in blast cells (Y axis)



**Рис. 4.** Экспрессия В-линейного антигена CD19 на поверхности бластных клеток (ось Y)

**Fig. 4.** Expression of B-linear antigen CD19 on the surface of blast cells (Y axis)



**Рис. 5.** Экспрессия TdT (ось X) и В-линейного антигена CD22 (ось Y) в цитоплазме бластных клеток. Отмечается коэкспрессия TdT и cytCD22 на 23,07 % бластных клеток

**Fig. 5.** Expression of TdT (X axis) and B-linear antigen CD22 (Y axis) in cytoplasm of blast cells. TdT and cytCD22 expression is observed in 23.07 % of blasts

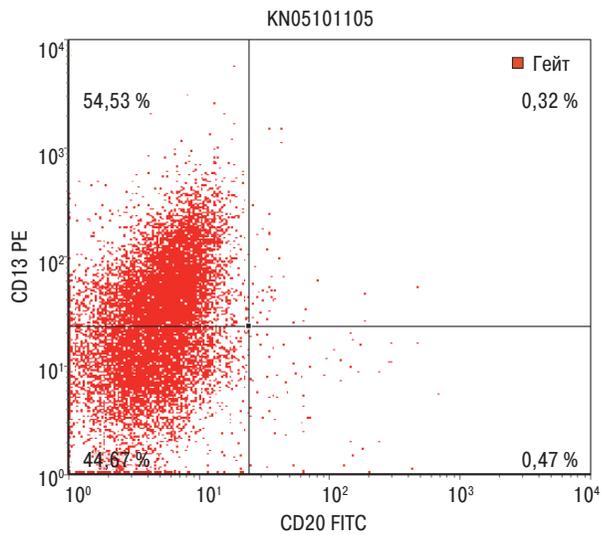
(биклональный ОЛ), в остальных наблюдениях ( $n = 10$ , 77 %) — однородной популяцией бластных клеток (бифенотипический ОЛ).

На рис. 1–7 представлены данные морфоцитохимического и иммунофенотипического исследований бластных клеток костного мозга пациента № 10. Бластные клетки характеризовались четкими признаками миелоидной и лимфоидной дифференцировки.

Цитогенетическое и молекулярное исследования выполнены у 9 (69,2 %) пациентов. При стандартном цитогенетическом исследовании хромосомные аберрации выявлены у большинства больных — у 7 (77,8 %) из 9, нормальный кариотип — у 2 (22,2 %). Случаев множественными аномалиями кариотипа не отмечено. Наиболее часто встречающейся хромосомной аберрацией стала  $t(9;22)(q34;q11)$ , которая диагностирована

у 5 (55,5 %) из 9 обследованных больных. При этом у 3 (60 %) пациентов Ph-хромосома выявлена в качестве единственной хромосомной аномалии, у 2 других больных — в сочетании с трисомией хромосомы 8 (+8) или с моносомией хромосомы 7 (-7). Помимо Ph-хромосомы при стандартном цитогенетическом исследовании были обнаружены трисомия хромосомы 11 и инверсия  $inv(9)(p13q21)$ .

При молекулярно-биологическом исследовании химерный ген *BCR-ABL* был выявлен у 8 (88,9 %) из 9 обследованных больных. При этом в равном соотношении обнаруживались оба типа белка (p190 и p210). У 1 пациента тип *BCR-ABL* не определен. Таким образом, диагноз Ph+ ОЛСФ был установлен у большинства обследованных больных (88,9 %).



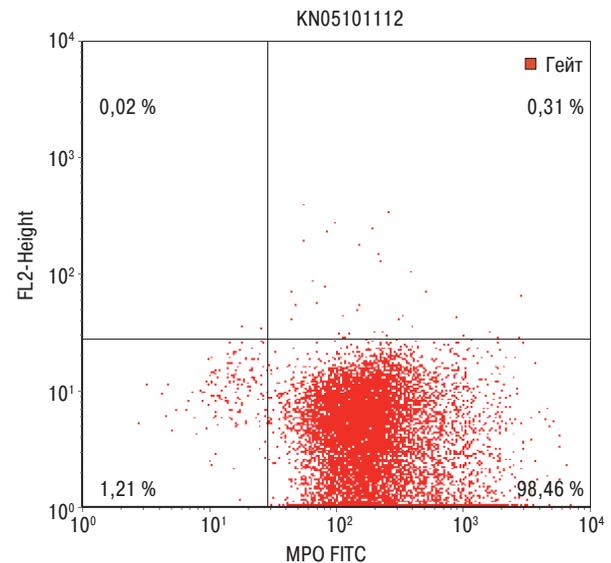
**Рис. 6.** Экспрессия миелоидного антигена CD13 на поверхности бластных клеток (ось Y)

**Fig. 6.** Expression of myeloid antigen CD13 on the surface of blast cells (Y axis)

В группе Ph+ ОЛСФ у большинства пациентов (88,9 %) диагностирован В/М-иммунофенотип. У 1 больного бластные клетки имели Т/М-иммунофенотип, при этом был выявлен патологического белок р190 химерного транскрипта *BCR-ABL*. У 3 (37,5 %) из 8 больных Ph+ ОЛСФ отмечался лейкоцитоз более  $30 \times 10^9/\text{л}$ .

Схемы противоопухолевой терапии, а также показатели непосредственной эффективности и отдаленные результаты лечения больных ОЛСФ представлены в табл. 5. На этапе индукции ремиссии больным проводили три варианта терапии: схемы, разработанные для лечения ОМЛ («3+7»), ОЛЛ (Нурег-СVAD, VDLP, протокол Хельцера; протокол терапии Ph+ ОЛЛ) и комбинированные схемы, включающие одновременно препараты, используемые для лечения как ОМЛ, так и ОЛЛ (RACOP, VDAР, IACOP). При обнаружении t(9;22) (q34;q11) и/или химерного гена *BCR-ABL* больные получали иматиниб ( $n = 8$ ). Иматиниб применялся только в сочетании с химиотерапией и назначался в комбинации со схемами, разработанными для лечения ОЛЛ. При этом 5 из 8 больных иматиниб назначался уже в первой линии терапии, 3 пациентам — только на 2–3-м курсе индукции первой ремиссии. Дозовый режим иматиниба различался: у 4 больных начальная доза составила 400 мг/сут, еще у 4 — 600 мг/сут. Дазатиниб использовался у 2 пациентов: у одного — во время рецидива, у другого — на этапе поддерживающей терапии. При отсутствии t(9;22) либо неизвестном цитогенетическом и/или молекулярно-биологическом статусе предпочтение отдавалось схемам, разработанным для ОМЛ, или схемам, включающим цитостатические препараты для лечения как ОМЛ, так и ОЛЛ.

ПР были достигнуты у 11 (91,7 %) из 12 пациентов. От лечения отказался 1 пациент. У 1 пациентки после проведения схемы RACOP смерть наступила в период аплазии костномозгового кроветворения, эффект оценить не удалось. Таким образом, показатель ранней летальности в период проведения индукционной терапии составил 8,3 % ( $n = 1$ ).



**Рис. 7.** Экспрессия миелопероксидазы (MPO) в цитоплазме бластных клеток (ось X)

**Fig. 7.** Expression of myeloperoxidase (MPO) in cytoplasm of blast cells (X axis)

У 8 из 11 пациентов ремиссии были достигнуты уже после использования первой схемы индукционной терапии. При этом у 5 пациентов использовались программы для ОЛЛ в сочетании с иматинибом, у 2 — схемы для ОМЛ, у 1 — комбинированная. Для достижения ПР у 3 больных потребовалось проведение 2 или 3 схем индукционной терапии. При этом ПР удалось достичь только после использования режима терапии ОЛЛ в комбинации с иматинибом.

В целом ПР при использовании схем лечения ОМЛ были достигнуты в 2 из 4 случаев. У 1 пациентки (№ 10) выявлена трисомия хромосомы 11, кариотип другой (№ 5) неизвестен. Ни у одного из больных Ph+ ОЛСФ эффект достигнут не был.

Схемы терапии ОЛЛ с целью достижения ремиссии были применены у 8 больных (у 7 — в сочетании с иматинибом), ПР достигнуты у всех больных. У 1 пациента использование программы Хельцера без ИТК также позволило получить ПР. Важно отметить, что высокая эффективность иматиниба в сочетании с режимами терапии ОЛЛ отмечалась как при использовании в первой линии у ранее не леченных больных ( $n = 4$ ), так и во второй, третьей линиях терапии при резистентном течении после проведения программ для ОМЛ и комбинированных схем ( $n = 3$ ).

Комбинированные схемы оказались эффективными лишь в 1 из 5 наблюдений. Кариотип этого пациента неизвестен. У остальных 4 пациентов имел место Ph+ ОЛСФ, при котором комбинированные программы оказались неэффективными.

Медиана наблюдения за больными составила 10 мес. (диапазон 0,5–42 мес.). На момент проведения статистического анализа под наблюдением оставалось 6 (46,2 %) пациентов. Из них 3 находились на начальных этапах лечения (период наблюдения 0,5–7 мес.). Показатель 3-летней ОВ составил 18,2 %, медианы ОВ — 14 мес. ( $n = 12$ ); 3-летней БРВ — 12,8 %, медианы БРВ — 16 мес. ( $n = 11$ ).

**Таблица 5.** Цитогенетический и молекулярно-биологический профили больных острыми лейкозами со смешанным фенотипом. Результаты терапии

№	Картиип	Молекулярный маркер		Индукция	Ответ	Консолидация	Рецидив	Терапия рецидивов	БРВ, мес.	ОВ, мес.	Статус больного к декабрю 2014 г.
		BCR-ABL p210	BCR-ABL p190								
1	46,XY,t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL p210	BCR-ABL p190	VDAR — б/з; Нурег-СVAD + HDMA + иматиниб	ПР	Нурег-СVAD + HDMA + иматиниб; бМП + итх + иматиниб	Да	Протокол Хельцера, МВ-2002 HR-1, СОМР + дазатиниб	23	36	Смерть
2	46,XX	BCR-ABL p210	BCR-ABL p190	Протокол Хельцера	ПР	Протокол Хельцера, СОМР, 2 цикла цитарабина + этопозид	Да	Нурег-СVAD, СОАР, СОМР, RАСОР, протокол Хельцера+ иматиниб	16	28	Смерть
3	46,XY,t(9;22)(q34;q11),-7	BCR-ABL p210	BCR-ABL p190	Протокол Хельцера + иматиниб	ПР	HDMA + иматиниб + VDD; 4 цикла децитабина + иматиниб; бМП + итх + дазатиниб	Да	Протокол Хельцера + дазатиниб	18	32	Остается под наблюдением
4	46,XY,t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL	BCR-ABL	RACOP, «3+7» — б/з; иматиниб + HDMA	КМР и ПЦО в течение 2 мес.	СОАР	Да	Протокол Хельцера + иматиниб	2	14	Смерть
5	НД	НД	НД	«3+7»	ПР	Не проводилась	НД	Не проводилась	7	8	Смерть
6	НД	НД	НД	RACOP	НД	НД	НД	НД	НД	1	Смерть
7	НД	НД	НД	RACOP	ПР	2 цикла RACOP + «3+7» + «2+6»	Да	LowDAга-С	8	10	Остается под наблюдением
8	НД	НД	НД	Отказ от лечения	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
9	46,XX,t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL p190	BCR-ABL p190	«Rh+ОЛП»	ПР	«Rh+ОЛП»	Нет	Не проводилась	0,5+	1	Остается под наблюдением
10	47,XX,+11	BCR-ABL(-)	BCR-ABL(-)	«3+4», «3+5»	ПР	5 циклов «1+5»	Да	1 цикл LowDAга-С, 1 цикл азацитидина	8	13	Смерть
11	46,XY,iso(8)(q10),inv(9)(p13q21)[16]/46,XY[4]	BCR-ABL p190	BCR-ABL p190	«3+7», IACOP — б/з; протокол Хельцера + иматиниб	ПР	АллоТКМ + иматиниб	Нет	Не проводилась	39+	42	Остается под наблюдением
12	46,XX	BCR-ABL p210	BCR-ABL p210	«Rh+ОЛП»	ПР	«Rh+ОЛП»	Нет	Не проводилась	5+	7	Остается под наблюдением
13	46-47,XY,+8[2],t(9;22)(q34;q11)[10][ср12]	BCR-ABL p210	BCR-ABL p210	«Rh+ОЛП»	ПР	«Rh+ОЛП»	Нет	Не проводилась	1+	4	Остается под наблюдением

бМП — 6-меркаптопурин; «3+7» и подобные схемы — идарубинин или рубомицин + цитарабин; СОАР — циклофосфамид, винкристин, цитарабин, преднизолон; СОМР — циклофосфамид, метотрексат, винкристин, преднизолон; НАМ — высокие дозы цитарабина + митоксантрон; HDMA — высокие дозы метотрексата и цитарабина; Нурег-СVAD — циклофосфамид, винкристин, идарубинин, мерлол; IACOP — идарубинин, цитарабин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон; LOP — L-аспарагиназа, винкристин, преднизолон; LowDAга-С — низкие дозы метотрексата и цитарабина; винкристин, L-аспарагиназа, дексаметазон, 6-меркаптопурин; итх — низкие дозы метотрексата; «Rh+ОЛП» — протокол терапии для лечения Rh-позитивных ОЛЛ, предложенный ГНЦ (2012); RACOP — даунорубинин, цитарабин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон; VDAR — винкристин, рубомицин, цитарабин, преднизолон; VDD — винкристин, даунорубинин, дексаметазон; аллоТКМ — аллотенная трансплантация костного мозга; б/з — без эффекта; КМР — костномозговая ремиссия; НД — нет данных; ПЦО — полный цитогенетический ответ.

Рецидивы диагностированы у 6 (60 %) больных. Исключена из анализа 1 пациентка, т. к. из-за тяжести состояния не получала консолидацию ремиссии. Сроки развития рецидивов колебались от 2 до 23 мес. после достижения ПР. При использовании программ для лечения ОМЛ и комбинированных схем (ОМЛ + ОЛЛ) у всех пациентов ( $n = 2$ ) развились рецидивы в ранний срок (через 8 мес.) после достижения ПР. При использовании программ для ОЛЛ в комбинации с иматинибом также отмечалась высокая частота рецидивов — у 4 из 8 больных. Однако рецидивы развились на более поздних сроках полной ремиссии — 16, 18 и 23 мес. Ранний рецидив на 2-м месяце диагностирован лишь у 1 пациента (№ 4). При этом ПР у этого больного была достигнута только после использования режима лечения ОЛЛ в комбинации с иматинибом в связи с неэффективным применением схем RASOP, «3+7». У этого больного получены и костномозговая ремиссия, и полный цитогенетический ответ, однако длительность эффекта составила только 2 мес.

Наибольшая продолжительность жизни (42+ мес.) и ПР (39+ мес.) наблюдалась у единственного пациента, которому на этапе консолидации была выполнена родственная аллотГСК. У этого пациента (№ 11) сразу после неэффективно проведенных курсов индукции ремиссии по схемам «3+7» и IASOP была начата терапия по протоколу Хельцера в комбинации с иматинибом в дозе 400 мг/сут. Достигнуты полная клинико-гематологическая ремиссия, полный молекулярный ответ. Ко времени проведения статистического анализа больной остается под наблюдением в ПР. Период наблюдения за остальными больными СФОЛ, которые находятся в ПР ( $n = 3$ ), непродолжительный, длительность ремиссий составляет 0,5+, 1+, 5+ мес. соответственно.

В группе больных Ph+ ОЛСФ использование сочетания иматиниба и программ полихимиотерапии ОЛЛ сопровождалось лучшей выживаемостью. Показатель 3-летней ОВ у когорты Ph+ ОЛСФ ( $n = 8$ ) составил 61 % при медиане наблюдения 36 мес. Оценка ОВ у пациентов Ph- ОЛСФ, а также БРВ в обеих группах не проводи-

лась в связи с непродолжительным периодом ремиссии в первой группе и единичными наблюдениями — во второй.

Попытка использования эпигенетической терапии предпринята у 2 пациентов. В одном наблюдении больному Ph+ ОЛСФ (№ 3) в связи с моносомией хромосомы 7 проведено 4 цикла децитабина в сочетании с иматинибом на одном из этапов консолидации ремиссии. По данным контрольного FISH-исследования у больного удалось достичь полный цитогенетический ответ. В другом наблюдении пациентке (№ 10) проведен 1 цикл 5-азациитидином в стандартном дозовом режиме в качестве индукции ремиссии раннего рецидива Ph-негативного варианта ОЛСФ после неэффективного использования малых доз цитарабина. Однако ПР достичь не удалось, пациентка умерла в период постцитостатической аплазии костномозгового кровотока.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современный арсенал диагностических методов в большинстве случаев позволяет установить линейную принадлежность и степень дифференцировки опухолевых клеток при ОЛ. Вместе с тем в отдельных случаях бластные клетки могут проявлять одновременно и миелоидную, и лимфоидную направленность дифференцировки. В классификации ВОЗ 2008 г. эти варианты ОЛ обозначены как ОЛСФ и входят в группу острых лейкозов с неоднозначной линейностью.

Частота ОЛСФ достаточно низкая, по данным разных авторов, не превышает 5 % среди всех ОЛ. Наиболее часто (> 65 %) в большинстве работ отмечается ОЛСФ с В/М-иммунофенотипом бластных клеток, реже — с Т/М-иммунофенотипом. В нашем исследовании диагноз ОЛСФ был установлен у 5 (2,3 %) из 216 больных ОЛ, что в сравнении с литературными данными подтверждает редкость этой формы ОЛ. В табл. 6 приведены результаты нескольких работ по изучению ОЛСФ.

Использование критериев диагностики ОЛСФ, предложенных в классификации ВОЗ 2008 г., позволяет улучшить дифференциальную диагностику между ОЛСФ,

**Таблица 6.** Клинико-лабораторные характеристики и результаты лечения больных острыми лейкозами со смешанным фенотипом, представленные в различных исследованиях

Клинико-лабораторные характеристики больных	Собственные данные,	X.Q. Xu et al., 2009	E. Matutes et al., 2011	M. Atfy et al., 2011	Y. Lingzhi et al., 2012
	2014	[2]	[16]	[18]	[20]
Число пациентов ОЛСФ, $n$ (%)	13 (2,3)	21 (4,6)	100 (0,5)	13 (2,8)	117 (2,4)
В/М, %	84,6	66,7	59,0	76,9	54,7
Т/М, %	15,4	23,8	35,0	15,3	32,4
В/Т, %	0	4,8	4,0	0	12,0
В/Т/М, %	0	4,8	2,0	7,7	0,9
Медиана (диапазон) возраста, лет	48 (20–75)	41 (15–73)	НД	52 (38–61)	35 (14–81)
Распределение по полу, М/Ж	1,2	1,3	1,6	4,0	1,0
CD34+, %	75,2	81,0	74,0	95,7	82,0
Среднее число лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	38,9	19,4	НД	58,6	5,4
Аномалии кариотипа, %	77,8	90,0	76,0	68,2	64,1
t(9;22)/BCR-ABL, %	88,9	25,0	15,0	38,4	15,2
11q23/MLL, %	0	5,0	6,0	НД	4,3
Сложный кариотип, %	0	50,0	24,0	НД	23,9
ПР, %	83,3	71,4	НД	40,0	54,5
Рецидив, %	60,0	66,7	НД	НД	НД
Медиана ОВ, мес.	14	10	НД	4	9
Медиана БРВ, мес.	16	5	НД	НД	НД

НД — нет данных.

ОМЛ с коэкспрессией лимфоидных антигенов и ОЛЛ с коэкспрессией миелоидных антигенов. Известно, что одновременная экспрессия маркеров разных линий кроветворения отмечается приблизительно в 20–35 % случаев ОМЛ и ОЛЛ [29]. Так, наиболее яркими примерами aberrантной коэкспрессии может служить обнаружение миелоидного антигена CD15 на бластных клетках при В-линейных ОЛЛ, лимфоидного маркера CD19 при ОМЛ, лимфоидного антигена CD2 при остром промиелоцитарном лейкозе. Из 216 больных ОЛ, находившихся на лечении в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», коэкспрессия лимфоидных маркеров при ОМЛ была выявлена у 19 (8,8 %) пациентов, миелоидных при ОЛЛ — у 16 (7,4 %).

В собственном исследовании, как и в большинстве других работ (см. табл. 6), мы не обнаружили специфических клинических характеристик, которые могли бы служить диагностическими признаками ОЛСФ. Экстрамедуллярные проявления были крайне редкими. У 10 пациентов отмечалась бластная инфильтрация костного мозга без экстрамедуллярных очагов поражения. Только у 2 пациентов наблюдалась незначительная спленомегалия, при этом у одного из них — в сочетании с гепатомегалией. У 1 больного диагностирован нейрорлейкоз при рецидиве заболевания. В то же время при Ph+ ОЛСФ мы наблюдали высокую частоту случаев лейкоцитоза. Так, у 3 (60 %) из 5 больных Ph+ ОЛСФ в дебюте был зарегистрирован лейкоцитоз более  $30 \times 10^9/\text{л}$ , что совпадает с результатами других исследователей [26, 30].

При морфоцитохимическом исследовании у многих пациентов (67 %) популяция бластных клеток костного мозга характеризовалась гетерогенностью. У большинства больных был установлен М/В-иммунофенотип лейкозных клеток (84,6 %), что согласуется с результатами других работ [2, 16, 20]. ОЛСФ с М/Т-иммунофенотипом были диагностированы лишь у 2 больных. Редких сочетаний вариантов иммунофенотипа (В/Т и М/В/Т) в нашем исследовании не встретилось. Кроме того, маркеры моноцитойдной, эритроидной, мегакариоцитарной и НК-клеточной дифференцировки на бластных клетках отсутствовали. При изучении иммунофенотипических характеристик лейкозных клеток почти у всех больных (12 из 13) обнаружен высокий уровень экспрессии антигена CD34, который в среднем составил 75,2 %. Аналогичные данные получены Х.С. Хи и соавт. [2]: экспрессия антигена CD34 в этом исследовании была выявлена у 17 (81 %) из 21 больного ОЛСФ.

Интригующими оказались сравнительные результаты цитогенетического и молекулярно-биологического исследований (см. табл. 6). По аналогии с другими работами хромосомные aberrации выявлены у большинства больных — у 7 (77,8 %) из 9. Интересно, что в нашем исследовании отсутствовали наблюдения множественных аномалий кариотипа. В то же время, по данным серии исследований ОЛСФ, частота обнаружения сложного кариотипа варьирует от 11,5 до 50 % [2, 15, 16]. Самой частой хромосомной aberrацией в нашем анализе стала  $t(9;22)(q34;q11)$ , которая диагностирована у 5 (55,6 %) больных. При молекулярно-биологическом исследовании химерный ген *BCR-ABL* был выявлен у 8 (88,9 %) из 9 обследованных больных. При этом в равном соотношении обнаруживались оба типа белка (p190 и p210). Необходимо также отметить, что у 2 больных с нормальным кариотипом при проведении дополнительного

молекулярного исследования обнаружен химерный ген *BCR-ABL*. Это показывает очевидную необходимость обязательного проведения комплексных цитогенетического и молекулярного исследований при установлении ОЛСФ. Даже в случаях нормального кариотипа следует проводить дополнительный интерфазный анализ (FISH) и молекулярное исследование на химерный ген *BCR-ABL*. Таким образом, диагноз Ph+ ОЛСФ был установлен у большинства обследованных больных — 8 (88,9 %) из 13. Частота Ph+ ОЛСФ оказалась неожиданно высокой по сравнению с другими исследованиями, в которых этот показатель составил 9,1–36,8 % [2, 18, 20].

Преобладание в нашем исследовании больных Ph+ ОЛСФ, по всей видимости, объясняет более высокую по сравнению с другими работами частоту обнаружения В/М-иммунофенотипа в исследуемой популяции. Интересно также отметить, что у 1 больного Ph+ ОЛСФ был диагностирован Т/М-иммунофенотип, при этом был выявлен белок p190 химерного гена *BCR-ABL*. Это редкое и интересное наблюдение, которое может послужить поводом для дальнейших исследований. В доступной литературе нам не встретилось описаний подобных наблюдений.

К настоящему времени единые стандарты терапии ОЛСФ не разработаны. В значительной степени это объясняется редкостью заболевания, трудностями диагностики, отсутствием репрезентативных, хорошо спланированных исследований. Зачастую выбор схемы определяется принятыми стандартами в конкретном учреждении и профессиональным опытом гематолога. При ОЛСФ применяются различные программы терапии, разработанные для ОМЛ, для ОЛЛ, а также комбинированные схемы, включающие препараты для лечения как ОМЛ, так и ОЛЛ. Преимущества тех или иных схем в разных исследованиях варьируют. Прогноз ОЛСФ остается неблагоприятным. Однако анализировать результаты многих исследований необходимо с определенной долей критичности. Несмотря на высокую частоту обнаружения Ph-хромосомы при ОЛСФ, во многих работах использовались только цитостатические препараты без ИТК. Только в эру появления ИТК был достигнут принципиальный прогресс в лечении именно Ph-позитивного варианта ОЛСФ. По аналогии с Ph-позитивным вариантом ОЛЛ использование ИТК уже на этапе индукции позволяет получить ремиссии у большинства больных. В нашем исследовании подавляющее большинство пациентов имели Ph-позитивный вариант ОЛСФ (8 из 13 больных). Полные ремиссии были достигнуты у всех 8 больных Ph+ ОЛСФ. При этом противоопухолевый эффект удалось получить даже у тех пациентов, которые проявили резистентность к предшествующим 2 линиям индукционной терапии. Как правило, это были схемы лечения ОМЛ и комбинированные схемы. Отсроченное назначение ИТК в этой когорте больных объясняется запоздалым проведением цитогенетического и молекулярного исследований, включающих определение Ph-хромосомы и/или химерного гена *BCR-ABL*. Как правило, оно выполнялось на том этапе, когда больные уже имели резистентность к нескольким режимам индукционной терапии. Таким образом, использование патогенетической (таргетной) терапии ИТК играет ключевую роль при Ph+ ОЛСФ.

В большинстве работ, предпринятых в когорте больных Ph+ ОЛСФ, используются лечебные программы, разработанные для ОЛЛ. При этом зачастую исследователи

отдают предпочтение интенсифицированным программам типа Нурег-CVAD. В нашем исследовании у 3 пациентов использовали программу, предложенную ФГБУ ГНЦ МЗ РФ для лечения Rh+ ОЛЛ в 2012 г. Основным принципом этой программы является минимизация цитостатической составляющей. Так, на этапе индукции используются глюкокортикостероиды (дексаметазон), винкристин в сочетании с ИТК (иматиниб в дозе 600 мг/сут). Этот подход тем более важен, учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов с Rh+ ОЛСФ. В нашем исследовании больные, у которых использовалась эта программа, были старше 50 лет, 1 пациентке было 75 лет. У всех достигнуты ПР с минимальным токсическим эффектом.

В целом в анализируемой группе больных отмечается высокая частота достижения ПР (83,3 %), что соответствует данным литературы. При этом показатель ранней летальности оказался достаточно низким (8,3 %). Вместе с тем отдаленные результаты терапии в целом были неудовлетворительными. Показатель 3-летней ОВ составил 18,2 % ( $n = 12$ ), медианы ОВ — 14 мес.; 3-летней БРВ ( $n = 11$ ) — 12,8 %, медианы БРВ — 16 мес.

Основной проблемой остаются рецидивы, которые в нашем исследовании возникли у 6 (60 %) из 11 больных. Все рецидивы были ранними и развились на фоне противоопухолевой терапии. При этом использование иматиниба существенно не снизило частоту рецидивов, но развивались они в несколько более поздний срок. В то же время 3 больных, включенных в настоящее исследование, находятся на раннем этапе наблюдения (длительность ремиссий составляет 0,5+, 1+, 5+ мес. соответственно), что не позволяет сделать окончательных выводов.

Наибольшая продолжительность жизни и ПР наблюдалась у единственного пациента с Rh+ ОЛСФ, которому в качестве консолидации ремиссии, достигнутой после 1-й фазы программы Хельцера в комбинации с иматинибом, была выполнена родственная аллотГСК. В ряде работ по изучению Rh+ ОЛЛ также отмечалось статистически значимое улучшение результатов терапии при использовании аллотГСК [17].

По всей видимости, стандартом терапии Rh+ СФОЛ должны быть протоколы, разработанные для Rh+ ОЛЛ. Важным компонентом в улучшении эффективности лечения служит мониторинг молекулярного ответа, использование адекватных доз ИТК, своевременное переключение на ИТК 2-го поколения. На наш взгляд, перспективным также может оказаться использование дазатиниба уже в первой линии терапии Rh+ ОЛСФ. По аналогии с Rh+ ОЛЛ при Rh+ СФОЛ обязательным компонентом терапии должна быть аллотГСК.

Нерешенной проблемой остается терапия Rh-негативных вариантов ОЛСФ. В нашей работе на основании проведенного комплексного анализа заболевания, включая цитогенетический и молекулярно-биологический методы, эта когорта была представлена лишь одной пациенткой. Ремиссия была достигнута уже после одного курса «3+5». Проводилась программа терапии для ОМЛ. Рецидив развился через 8 мес. от времени достижения ремиссии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать несколько выводов. Специфических

клинико-лабораторных признаков диагноза ОЛСФ не существует. В целом диагностика ОЛ должна быть комплексной и обязательно включать иммунофенотипическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования. Это позволит не только установить диагноз ОЛСФ, но и выявить особый вариант этого заболевания — Rh+ ОЛСФ, при котором в настоящее время применяется патогенетическая (таргетная) терапия ИТК 1-го и 2-го поколений. Ключевую роль в терапии Rh+ ОЛСФ играют ИТК. Представляется более перспективным использовать комбинацию ИТК с режимами лечения ОЛЛ сниженной интенсивности. Такой лечебный подход позволяет уменьшить токсичность терапии без снижения ее эффективности, по крайней мере непосредственной. Программы терапии ОМЛ и комбинированные схемы (RACOP, IACOD) при лечении Rh+ ОЛСФ неэффективны. Важным компонентом ведения больных Rh+ ОЛСФ является мониторинг молекулярного и цитогенетического ответов на терапию со своевременным подбором дозового режима ИТК и своевременного переключения на ИТК 2-го поколения. Первостепенная роль принадлежит аллотГСК на постконсолидационном этапе.

Лечение больных с Rh-негативными ОЛСФ остается нерешенной проблемой. Требуются дальнейшие исследования с изучением цитогенетического и молекулярно-биологического профилей заболевания и поиском оптимальных программ терапии.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Н.Н. Тупицын является заместителем главного редактора журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», М.А. Френкель — членом редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика». Оба автора статьи не участвовали в рецензировании рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** О.Ю. Баранова, М.А. Френкель, Н.Н. Тупицын.

**Сбор и обработка данных:** Т.Н. Обухова, О.Ю. Баранова, А.С. Антипова, Н.А. Купрышина.

**Предоставление материалов исследования:** М.А. Френкель, Т.Н. Обухова, О.Ю. Баранова, Н.А. Купрышина.

**Анализ и интерпретация данных:** Н.Н. Тупицын, М.А. Френкель, О.Ю. Баранова, Н.А. Купрышина, Т.Н. Обухова.

**Подготовка рукописи:** А.С. Антипова, О.Ю. Баранова, М.А. Френкель, А.Д. Ширин.

**Окончательное одобрение рукописи:** О.Ю. Баранова, М.А. Френкель, Н.Н. Тупицын, А.С. Антипова, А.Д. Ширин.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gale R.P., Ben Bassat I. Hybrid acute leukaemia. Br. J. Haematol. 1987; 3: 261–4.

2. Xu X.Q., Wang J.M., Lu S.Q. *et al.* Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a Chinese population. *Haematologica*. 2009; 94: 919–27.
3. Mirro J., Zipf T.F., Pui C.H. *et al.* Acute mixed lineage leukemia: clinicopathologic correlations and prognostic significance. *Blood*. 1985; 66: 1115–23.
4. Серебрякова И.Н., Купрышина Н.А., Матвеева И.И. Острые лейкозы неоднозначной линейности у детей. *Детская онкология*. 2008; 1: 65–71. [Serebryakova I.N., Kupryshina N.A., Matveeva I.I. Acute leukemias of ambiguous lineage in children. *Detskaya onkologiya*. 2008; 1: 65–71. (In Russ.)]
5. Rubnitz J.E., Onciu M., Pounds S. *et al.* Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2009; 113(21): 5083–9.
6. Тулицын Н.Н. Острые смешанно-линейные лейкозы человека. *Гематология и трансфузиология*. 1990; 9: 18–20. [Tupitsyn N.N. Acute leukaemias of ambiguous lineage. *Gematologiya i transfuziologiya*. 1990; 9: 18–20. (In Russ.)]
7. Bene M.C., Castoldi G., Knapp W. *et al.* Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995; 9: 1783–6.
8. Catovsky D., Matutes E., Buccheri V. *et al.* A classification of acute leukaemia for the 1990s. *Ann Hematol*. 1991; 62: 16–21.
9. Bene M.C., Bernier M., Casasnovas R.O. *et al.* The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. The European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL). *Blood*. 1998; 92: 596–9.
10. Brunning R.D., Matutes E., Borowitz M. *et al.* Acute leukemias of ambiguous lineage. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. by E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein *et al.* Lyon: IARC Press, 2001: 106–7.
11. Borowitz M.J., Bene M.C., Harris N.L. *et al.* Acute leukemias of ambiguous lineage. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris *et al.* Lyon: IARC Press, 2008: 150–5.
12. Pane F., Frigeri F., Camera A. *et al.* Complete phenotypic and genotypic lineage switch in a Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1996; 10(4): 741–5.
13. Ye L., Lin D., Mi Y.C. *et al.* Comparison of EGIL 1998 and WHO 2008 criteria for the diagnosis of mixed phenotype acute leukemia. *Chin. J. Hematol.* (Chin.) 2012; 33: 286–90.
14. Manola K.N. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview. *Br. J. Haematol*. 2013; 163: 24–39.
15. Weir E.G., Ali Ansari-Lari M., Batista D.A. *et al.* Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. *Leukemia*. 2007; 21: 2264–70.
16. Matutes E., Pickl W.F., Van'T V.M. *et al.* Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 2011; 117: 3163–71.
17. Legrand O., Perrot J.Y., Simonin G. *et al.* Adult biphenotypic acute leukaemia: an entity with poor prognosis which is related to unfavourable cytogenetics and p-glycoprotein over-expression. *Br. J. Haematol*. 1998; 100(1): 147–55.
18. Atfy M., Al Azizi N.M., Elnaggar A.M. Incidence of Philadelphia-chromosome in acute myelogenous leukemia and biphenotypic acute leukemia patients: And its role in their outcome. *Leuk. Res*. 2011; 35(10): 1339–44.
19. Park J.A., Ghim T.T., Bae K. *et al.* Stem cell transplant in the treatment of childhood biphenotypic acute leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*. 2009; 53: 444–52.
20. Wang S.J., Nana P., Mingqing Z. *et al.* Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification. *Haematologica*. 2012; 97(11): 1708–12.
21. Wang S.J., Wang X., Ge C.W. *et al.* Analysis of twelve patients with hybrid acute leukemia. *J. Leuk. Lymphoma. (Chin.)* 2005; 14: 201–4.
22. Killick S., Matutes E., Powles R.L. *et al.* Outcome of biphenotypic acute leukemia. *Hematologica*. 1999; 84: 699–706.
23. Kalashetty M., Dalal B.I., Roland K.J. *et al.* Improved Survival In Adults With Mixed-Phenotype Acute Leukemia Following Stem Cell Transplantation (SCT): A Single Centre Experience. *Blood*. 2013; 122(21): 5540.
24. Aribi A., Bueso-Ramos C., Estey E. *et al.* Biphenotypic acute leukaemia: a case series. *Br. J. Haematol*. 2007; 138(2): 213–6.
25. Deffis-Court M., Alvarado-Ibarra M., Ruiz-Arguelles G.J. *et al.* Diagnosing and treating mixed phenotype acute leukemia: a multicenter 10-year experience in Mexico. *Ann. Hematol*. 2014; 93(4): 595–601.
26. Yan L.Z., Chen S.N., Ping N.N. *et al.* Clinical and laboratorial analysis for 15 adult cases of mixed phenotypic acute leukemia with Ph chromosome and/or positive BCR-ABL. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013; 21(5): 1116–20.
27. Nagasawa F., Nakamura Y., Tokita K. *et al.* Detection of BCR-ABL1 chimeric gene-positive neutrophils in a patient with mixed phenotype acute leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 2013; 54(11): 2074–8.
28. Shimizu H., Yokohama A., Hatsumi N. *et al.* Philadelphia chromosome-positive mixed phenotype acute leukemia in the imatinib era. *Eur. J. Haematol*. 2014; 93(4): 297–301.
29. Matutes E., Catovsky D. The value of scoring systems for the diagnosis of biphenotypic leukemia and mature B-cell disorders. *Leuk. Lymphoma*. 1994; 13: 11–4.
30. Ying Wang, Min Gu, Yingchang Mi *et al.* Clinical characteristics and outcomes of mixed phenotype acute leukemia with Philadelphia chromosome positive and/or bcr-abl positive in adult. *Int. J. Hematol*. 2011; 94(6): 552–5.