

recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood*. 2011;118(5):1208-215.

7. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 1013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.

8. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. 2007;110:2828-37.

9. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, 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):4500-05.

10. Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors

in chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7519-27.

11. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Eng. J. Med*. 2012;367(22):2075-88.

12. Parker WT, Lawrence RM, Ho M, et al. Sensitive detection of BCR-ABL1 mutations in patients with chronic myeloid leukemia after imatinib resistance is predictive of outcome during subsequent therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4250-9.

13. Nicolini FE, Ibrahim AR, Soverini S, et al. The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis. *Haematologica*. 2013;98:1510-6.

Стаття надійшла до редакції
03.07.2015



УДК 616.155.392.+616-037+616-097-08

**Н.В. Горяинова,
А.И. Гордиенко,
В.А. Кубарова**

ЭКСПРЕССИЯ CD117 НА БЛАСТНЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ОСТРОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

*ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»
ул. М. Берлинского, 12, Киев, 02121, Украина
SI "Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine"
M. Berlynskogo st., 12, Kyiv, 02121, Ukraine
e-mail: igt2@ukr.net*

Ключевые слова: острая миелоидная лейкемия, бластные клетки, иммунофенотипирование, таргетная терапия, CD117

Key words: acute myeloid leukemia, blast cells, immunophenotyping, target therapy, CD117

Реферат. Експресія CD117 на бластних клітинах при гострій мієлоїдній лейкемії. Горяїнова Н.В., Гордієнко А.І., Кубарова В.О. Метою представленої роботи був аналіз частоти експресії антигена CD117 (c-KIT) на бластних клітинах при гострій мієлоїдній лейкемії (ГМЛ), оцінка наявності залежності між експресією c-KIT та варіантом лейкозу згідно з ФАБ-класифікацією, а також визначення коекспресії антигена CD117 на CD33+ і CD34+ гемопоетичних клітинах. Проаналізовано дані 47 хворих з діагнозом ГМЛ. М0 варіант ГМЛ встановлено у 3-х (6%) пацієнтів, М1 – у 2-х (4%), М2 – у 9-и (20%), М4 – у 22-х (47%) і М5 – у 11-и (23%). Для імунофенотипових досліджень були використані моноклональні антитіла (МКА), детектуючі антигени анти-CD34, анти-CD33 та анти-CD117 (Becton Dickinson, США). Наявність антигена CD117 виявлено у 39 пацієнтів, що становить 83% усіх обстежених. Антиген c-KIT виявлявся в середньому на 48,1±17,0% клітин: у всіх 3-х випадках ГМЛ М0, в 2-х випадках ГМЛ М1, в 6-и випадках ГМЛ М2, в 20-и з 22-х випадків ГМЛ М4 та у 8-и з 11-и випадків ГМЛ М5. Середні показники рівня CD117 у досліджуваних варіантах лейкозів статистично достовірно відрізнялась (p=0,0067). Серед 39 CD117-позитивних хворих у 25-и (53%) виявлена коекспресія

CD117+/CD34+. Експресія CD117+/CD34- спостерігалась у 14-и випадках (30%), CD117-/CD34+ – в 4-х випадках (8,5%), CD117-/CD34- – також у 4-х випадках (8,5%). CD34 несли на собі 64 % клітин мієлоїдного походження. Встановлена висока позитивна кореляція між експресією CD117 та CD34 ($r=+0,5169$), яка виявилась статистично значущою ($p<0,0067$). Антиген CD33 виявлявся на 81% досліджуваних клітин. Виявлено слабку негативну кореляцію між експресією CD117 та CD33 ($r=-0,2247$), яка була статистично незначною ($p>0,0067$).

Abstract. CD117 expression on blast cells in acute myeloid leukemia. Goryainova N.V., Gordienko A.I., Kubarova V.A. The aim of the present work was to analyze the frequency of CD117 (c-KIT) antigen expression on the blast cells in acute myeloid leukemia (AML), evaluation of the presence of the relationship between the expression of the c-KIT and leukemia according to the FAB classification and definition of co-expression of the antigen CD117, antigens CD33 and CD34. The data of 47 patients with AML were diagnosed. M0 AML variant was established in 3 (6%) patients, M1 – in 2 (4%), M2 – in 9 (20%), M4 – in 22 (47%) and M5 – in 11 (23%). For immunophenotypic studies monoclonal antibodies (mAb) that detect antigens of anti-CD34, anti-CD33 and anti-CD117 (Becton Dickinson, USA) were used. The presence of the antigen CD117 was detected in 39 people, accounting for 83% of all surveyed. Antigen c-KIT was present in $48.1\pm 17.0\%$ cells on average: in all 3 cases – AML M0, in 2 cases of AML M1, in 6 cases – AML M2, 20 of 22 cases – AML M4 and in 8 of 11 AML M5 cases. Average levels of CD117 in investigated leukemia cases statistically differed significantly ($p=0.0067$). Among 39 CD117- positive patients in 25 (53%) co-expression of CD117+/CD34+ was revealed. Expression of CD117+/CD34- was observed in 14 cases (30%), CD117-/CD34+ – in 4 cases (8,5%), CD117-/CD34- – in 4 cases (8.5%). CD34 had of 64% of cells of myeloid origin. A high positive correlation between expression of CD117 and CD34 ($r=+0,5169$) was determined, being statistically significant ($p<0.0067$). CD33 antigen was present on 81% of the studied cells. A weak negative correlation between expression of CD117 and CD33 ($r=-0,2247$), was revealed, being statistically significant ($p>0,0067$).

Ген с-КІТ (при иммунофенотипировании обозначается как кластер дифференцировки CD117) кодирует рецепторную тирозинкиназу III типа, которая, вместе со своим лиганд-фактором стволовых клеток (stem cell factor, SCF), играет ключевую роль в выживании, пролиферации и дифференцировании кроветворных клеток-предшественниц и, как следствие, в механизме развития лейкемии [12, 14]. Когда этот рецептор связывается с SCF, он образует димер, активирующий внутреннюю активность тирозинкиназы, что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию и активации сигнальных молекул трансдукции, распространяющих сигнал в клетку. Ген с-КІТ относится к семейству протоонкогенов и расположен на хромосоме 4 [8]. Установлено, что CD117 отвечает за синтез рецептора SCF с-КІТ при острой миелобластной лейкемии (ОМЛ) [19]. Важность этих исследований определяется появлением в клинической практике ингибиторов тирозинкиназы, таких, как иматиниб и сунитиниб, обладающих способностью останавливать действие рецептора с-КІТ [4].

CD117 принимает участие в таких важных для опухолевой прогрессии процессах, как стимуляция пролиферации клеток, снижение чувствительности к апоптотическим сигналам, а также в миграции и адгезии. Около 70% CD34 положительных клеток костного мозга содержат белок с-КІТ. Гиперэкспрессия или мутация с-КІТ стабильно наблюдается у большинства больных с ОМЛ и миелодиспластическим синдромом (МДС) [20], а снижение чувствительности к

апоптозу при этих заболеваниях приводит к возникновению лекарственной резистентности. CD117 присутствует также на прогениторных клетках гематопоеза [2]. Плотность распределения рецепторов с-КІТ, имеющих на бластных клетках, уменьшается по мере их созревания.

Во время размножения с-КІТ-позитивных клеток появляется популяция, образующая колонии, например BFU-E, CFU-E, CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-meg, однако отсутствие или инактивирование CD117 приводит к невозможности их образования. Лиганд с-КІТ считается фактором, активирующим гемопоэз на ранних этапах. Самостоятельно он не активирует миелопоэз, однако значительно усиливает действие других факторов роста, таких как G-CSF, GM-CSF, IL-3 и IL-6 на клетки миелоидных линий [5].

Существует довольно сильная негативная регуляция экспрессии с-КІТ в процессе гемопоэза. Использование у взрослого человека моноклональных антител (МКА) к с-КІТ в качестве специфической терапии вызывает панцитопению и значительное падение клеточности костного мозга [9]. Это может косвенно свидетельствовать о том, что постоянная активность тирозинкиназы с-КІТ является необходимой для нормального гемопоэза в костном мозге [6, 17].

В норме с-КІТ экспрессируется только недифференцированными или слабодифференцированными гемопоэтическими клетками. Однако установлено, что у больных ОМЛ CD117 экспрессируется и на поверхности 63-85% дифференцированных клеток [7, 21]. Степень

фосфорилирования рецептора с-KIT коррелирует с уровнем пролиферации. Это подтверждает тот факт, что активация с-KIT в лейкоэмических клетках играет важную роль в избыточной пролиферации и нарушении дифференцирования клеток крови при ОМЛ [6].

Экспрессию CD117 выявлено при всех морфологических подтипах ОМЛ, однако в существующих на сегодняшний день работах не установлено однозначной взаимосвязи между вариантом ОМЛ согласно классификации ФАБ и уровнем экспрессии с-KIT [22]. Функция CD117 при ОМЛ до сих пор остается не до конца изученной. Считается, что одним из потенциальных источников бластной трансформации при ОМЛ являются мутации внутри гена с-KIT [6, 17].

Целью представленной работы был анализ частоты экспрессии антигена CD117 на бластных клетках при ОМЛ, оценка существования зависимости между экспрессией с-KIT и вариантом лейкемии согласно ФАБ-классификации, а также определение коэкспрессии антигена CD117 с антигенами CD33 и CD34.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализом охвачено 47 больных, которым в отделении заболеваний системы крови ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины» был установлен диагноз ОМЛ. Материалом для исследований служил костный мозг, полученный методом аспирационной биопсии. Распознавание вариантов ОМЛ проведено на основании морфологических и цитохимических критериев согласно ФАБ-классификации [15]. Среди всех случаев наблюдения M0 вариант ОМЛ был установлен у 3-х (6%) пациентов, M1 – у 2-х (4%), M2 – у 9-х (20%), M4 – у 22-х (47%) и M5 – у 11-и (23%). M3, M6 и M7 варианты ОМЛ в нашем исследовании не наблюдались.

Подготовка суспензии для цитофлуориметрического исследования была проведена в соответствии с указаниями Международной рабочей группы по проточной цитометрии [18]. Тест основан на способности МКА связываться с антигенными детерминантами, которые экспрессируются определенными клетками гемопоэтического происхождения. При инкубации образца с реагентом происходит специфическое окрашивание лейкоцитов и лизис эритроцитов. Интактные лейкоциты анализируются на проточном цитофлуориметре, который измеряет светорассеивание и флуоресценцию клеток и позволяет выделить (гейтировать) интересующую популяцию на диаграмме, отображающей светорассеивание в боковом направлении (Side Scatter или SS) и флуоресценцию ECD. Выделенная

популяция подразделяется на субпопуляции с помощью двух других параметров флуоресценции. Таким образом, положительно окрашенные клетки отличаются от отрицательных (неокрашенных). Результат представляется в виде процентного содержания положительных клеток от всех клеток выбранной популяции. Для иммунофенотипических исследований в нашем исследовании были использованы МКА, детектирующие антигены анти-CD34, анти-CD33 и анти-CD117 (Becton Dickinson, США), меченые флуоресцеинизотиоцианатом (FITC) и фикоэритрином (PE), с применением техники двухцветных окрасок. Окрашивание клеток периферической крови МКА проводили с учетом рекомендаций фирмы-производителя. Все цитофлуориметрические исследования осуществляли на проточном лазерном цитометре FACScan (Becton Dickinson, USA) с аргоновым лазером при длине волны 488 нм. Данный прибор позволяет учитывать 5 параметров для каждой клетки: 2 параметра светорассеивания – прямое светорассеивание (FSC), что отражает размер клетки и боковое светорассеивание (SSC), которое характеризует внутриклеточную структуру клетки, а также 3 параметра флуоресценции (в зависимости от применяемых флуорохромов). Сбор и анализ данных проточной цитометрии проводили с помощью программного обеспечения LYSYS-II Ver. 1.1 (Becton Dickinson, USA), WinMDI 2.8 (Joseph Trotter, Scripps Institute, La Jolla, CA) и Microsoft Excel 2000 из пакета Microsoft Office 2000. Экспрессией антигена CD117 и CD34 признавалось их наличие на 10% исследованных клеток и более. Экспрессия антигена CD33 считалась положительной при определяемом уровне выше 20%.

Результаты, касающиеся наличия антигена с-KIT в исследованном материале, были обработаны с помощью теста ANOVA и теста Тьюки для неравных численностей. Для определения корреляции экспрессии CD117 с CD34 и CD33 использован тест корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия антигена с-KIT при разных FAB-вариантах ОМЛ

Наличие антигена CD117 в нашем исследовании выявлено у 39 человек, что составило 83% от всех обследованных. Антиген с-KIT присутствовал в среднем на $48,1 \pm 17,0\%$ клеток. В таблице 1 приведены данные частоты встречаемости антигена CD117 в зависимости от FAB-варианта ОМЛ. Количество с-KIT-позитивных клеток при каждом из вариантов представлено на рисунке 1.

Экспрессия антигена CD117 на бластных клетках при ОМЛ

ФАБ-вариант ОМЛ	Больные		Процент CD117-позитивных клеток			
	N	%	Min	Max	Среднее значение, M	Стандартное отклонение, m
M0	3	6	47	89	79,0	12,13
M1	2	4	35	79	72,02	11,14
M2	9	20	26	78	65,13	14,81
M3	0	0	-	-	-	-
M4	22	47	8	66	48,97	14,92
M5	11	23	1,8	85	41,60	7,10
M6	0	0	-	-	-	-
M7	0	0	-	-	-	-
Всего	47	100	1,8	89	62,74	17,04

Антиген с-KIT присутствовал во всех 3-х случаях ОМЛ M0, в 2-х случаях ОМЛ M1, в 6-и ОМЛ M2, 20-и из 22-х случаев ОМЛ M4 и 8-и из 11-и ОМЛ M5.

С помощью теста ANOVA установлено, что средние показатели уровня экспрессии CD117 в исследуемых вариантах лейкоemий статистически

достоверно отличаются ($p=+0,0067$). Проведенный анализ полученных данных с помощью теста Тьюки для неравных численностей установил статистически значимое различие ($p<0,0067$) в силе экспрессии с-KIT между вариантами ОМЛ M0, M1 и M4, M5.

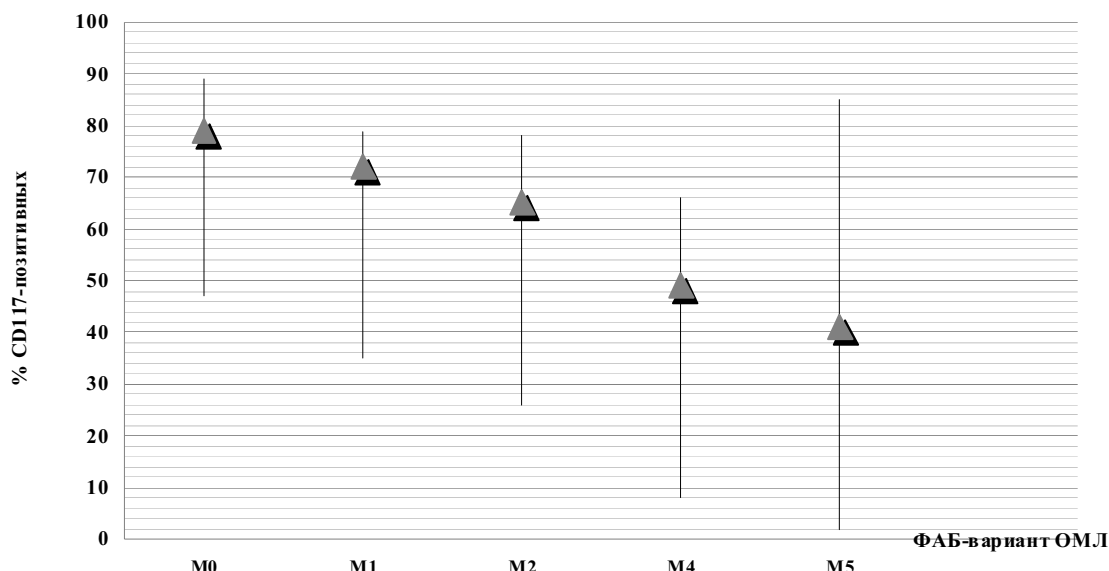


Рис. 1. Экспрессия антигена CD117 на бластных клетках при ОМЛ в зависимости от ФАБ-варианта

Корреляция между экспрессией антигена CD117 и CD34, CD33

Нами также была исследована взаимосвязь между экспрессией CD117 и присутствием на бластных клетках антигенов CD34 и CD33 у больных ОМЛ. Среди 39 CD117-позитивных больных у 25 (53%) выявлена коэкспрессия

CD117+/CD34+. Экспрессия CD117+/CD34- наблюдалась в 14-и случаях (30%), CD117-/CD34+ – в 4-х случаях (8,5%), CD117-/CD34- – также в 4-х случаях (8,5%). CD34 несли на себе 64% клеток миелоидного происхождения. Установлена высокая положительная корреляция между экспрессией CD117 и CD 34 ($r=+0,5169$), которая

является статистически значимой ($p < 0,0067$) (рис. 2). Антиген CD33 присутствовал на 81% исследуемых клеток. В результате анализа полученных данных обнаружена слабая отрица-

тельная корреляция между экспрессиями CD117 и CD33 ($r = -0,2247$), которая оказалась статистически несущественной ($p > 0,0067$) (рис. 3).

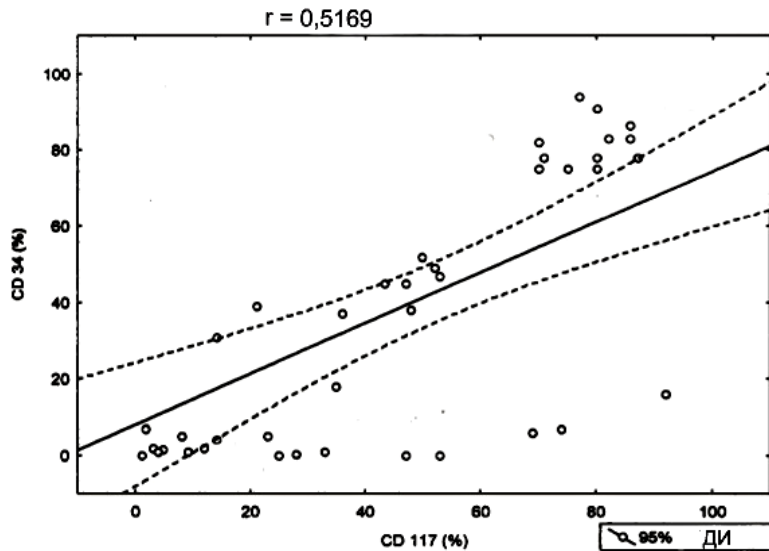


Рис. 2. Корреляция между экспрессией антигенов CD117 и CD34 при ОМЛ (ДИ – доверительный интервал)

Таким образом, результатами проведенного нами исследования доказано, что антиген с-KIT довольно часто экспрессируется на бластных клетках при ОМЛ. Частота выявления с-KIT в исследованном материале больных ОМЛ (83%),

а также высокий уровень экспрессии CD117 при M0, M1 и M2 ОМЛ (79,0%, 72,0% и 65,1% соответственно) совпадает с аналогичными данными других исследователей [5, 22].

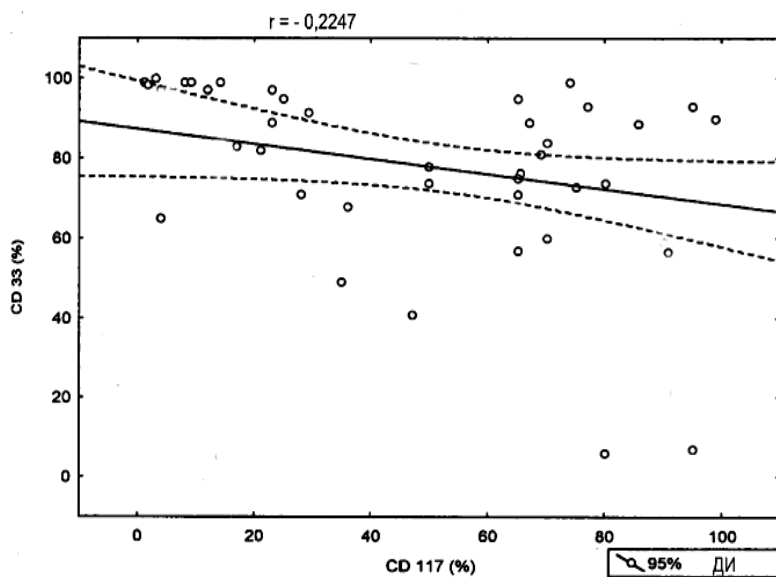


Рис. 3. Корреляция между экспрессией антигенов CD117 и CD33 при ОМЛ (ДИ – доверительный интервал)

Коэкспрессия с-KIT на CD34+ клетках подтверждает наличие этого рецептора на прогениторных клетках костного мозга. Существование с-KIT с антигеном CD33 может быть подтверждением специфичности CD117 для лейкоидного происхождения. Принимая во внимание основные механизмы дисрегуляции внутри белка с-KIT [13], представляется возможным остановка процесса новообразования посредством использования ингибиторов рецептора с-KIT. Эффективность элиминации с-KIT-позитивных клеток ингибиторами тирозинкиназы – SU66668, SU5416, STI571 – была неоднократно доказана как *in vitro*, так и *in vivo* [1, 3, 10, 11, 16]. Ожидается, что после прохождения всех фаз клинических испытаний использование соответствующих ингибиторов тирозинкиназ станет обычной практикой, а реакция на лечение у больных с более высокой экспрессией CD117 будет более значительной. В связи с этим, пред-

ставляется целесообразным рутинное определение экспрессии с-KIT при ОМЛ. Кроме того, для стратификации лечения и принятия решения относительно целевой терапии анти-с-KIT у пациентов с высокой экспрессией CD117 может быть необходимым определение вида мутации внутри гена, что обеспечит точный выбор ингибитора.

ВЫВОДЫ

1. Экспрессия с-KIT на CD34-позитивных клетках свидетельствует о наличии этого рецептора на прогениторных клетках костного мозга.
2. Коэкспрессия антигенов CD117 и CD33 является подтверждением миелоидного происхождения лейкоидных клеток.
3. Наличие экспрессии кластерными клетками при ОМЛ CD117 может использоваться для стратификации лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia AML or not amenable to conventional therapy for the disease / W. Fiedler, H. Serve, H. Dohner [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 105, N 3. – P. 986-993.
2. Activation of the MAP kinase pathway by c-Kit is PI-3 kinase dependent in hematopoietic progenitor/stem cell lines / E. Wandzioch, C. Edling, R. Pulmer [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 104. – P. 51-57.
3. Advani A.S. C-kit as a target in the treatment of acute myelogenous leukemia / A.S. Advani // *Curr. Hematol. Rep.* – 2005. – Vol. 4, N 1. – P. 51-58.
4. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with *inv(16)* and *t(8;21)*: a Cancer and Leukemia Group B Study / P. Paschka, G. Marcucci, A.S. Ruppert [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N 24. – P. 3904-3911.
5. C-kit receptor expression in acute leukemias-association with patient and disease characteristics and with outcome / A.S. Tsao, H. Kantarjian, D. Thomas [et al.] // *Leuk. Res.* – 2004. – Vol. 28. – P. 373-378.
6. C-Kit signal transduction and involvement in cancer / J. Lennartsson, O. Voytyuk, E. Heiss [et al.] // *Cancer Ther.* – 2005. – Vol. 3. – P. 5-28.
7. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias / M. Talpaz, N.P. Shah, H. Kantarjian [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, N 24. – P. 2531-2541.
8. Expression and functional role of the proto-oncogene c-kit in acute myeloblastic leukemia cells / H. Ikeda, Y. Kanakura, T. Tamaki [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, N 11. – P. 2962-2968.
9. Hasskarl J. Sorafenib / J. Hasskarl // *Recent Results. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 184. – P. 61-70.
10. Imatinib mesylate in the treatment of newly diagnosed or refractory/resistant c-KIT positive acute myeloid leukemia. Results of an Italian Multicentric Phase II Study / P.P. Piccaluga, M. Malagola, M. Rondoni [et al.] // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92, N 12. – P. 1721-1722.
11. Initial testing of dasatinib by the Pediatric Preclinical Testing Program / E.A. Kolb, R. Gorlick, P.J. Houghton [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2008. – Vol. 50. – P. 1198-1206.
12. KIT activating mutations: incidence in adult and pediatric acute myeloid leukemia, and identification of an internal tandem duplication / A. Beghini, C.B. Ripamonti, R. Cairoli [et al.] // *Haematologica*. – 2004. – Vol. 89. – P. 920-925.
13. Longley B.J. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy / B.J. Longley, M.J. Reguera, Y. Ma // *Leukemia Res.* – 2001. – Vol. 25. – P. 572-576.
14. Proliferation of human myeloid leukemia cell line associated with the tyrosine-phosphorylation and activation of the proto-oncogene c-kit product / A. Kuriu, H. Ikeda, Y. Kanakura [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, N 11. – P. 2834-2840.
15. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group / J.M. Bennett, D. Catovsky, M.T. Daniel [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1976. – Vol. 33, N 4. – P. 451-458.
16. Results of a multicenter phase II trial for older patients with c-kit-positive acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) using low-dose ara-C and imatinib / F. Heidel, J. Cortes, F.G. Rucker [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109. – P. 907-914.

17. Roskoski R. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase--the stem cell factor receptor *Biochem / R. Roskoski // Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 338. – P. 1307-1315.

18. Rothe G. Consensus protocol for the flow cytometric immunophenotyping of hematopoietic malignancies / G. Rothe, G. Schmitz // *Leukemia*.-1996.- N 10.- P. 877-895.

19. Structural basis for stem cell factor-KIT signaling and activation of class III receptor tyrosine kinases / H. Liu, X. Chen, P. Focia, X. He // *EMBO J.* – 2007. – Vol. 26. – P. 891-901.

20. SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, has biologic activity in patients

with refractory acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes / F.J. Giles, A.T. Stopeck, L.R. Silverman [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 102. – P. 795-801.

21. The efficacy and safety of imatinib in adult patients with c-kit positive acute myeloid leukemia / T. Kindler, F. Breitenbuecher, A. Marx [et al.] // *Blood.* – 2004. – Vol. 103. – P. 3644-3654.

22. Zaker F. Detection of KIT and FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia with Different Subtypes / F. Zaker, M. Mohammadzadeh, M. Mohammadi // *Arch. Iran Med.* – 2010. – Vol. 13. – P. 21-25.

REFERENCES

1. Fiedler W, Serve H, Dohner H, et al. A phase I study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia AML or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood*. 2005;105(3):986-93.

2. Wandzioch E, Edling C, Pulmer R, et al. Activation of the MAP kinase pathway by c-Kit is PI-3 kinase dependent in hematopoietic progenitor/stem cell lines. *Blood*. 2004;104:51-7.

3. Advani AS. C-kit as a target in the treatment of acute myelogenous leukemia. *Curr. Hematol. Rep.* 2005;4(1):51-8.

4. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(24):3904-11.

5. Tsao AS, Kantarjian H, Thomas D et al. C-kit receptor expression in acute leukemias-association with patient and disease characteristics and with outcome. *Leuk Res.* 2004;28:373-8.

6. Lennartsson J, Voytyuk O, Heiss E, et al. C-Kit signal transduction and involvement in cancer. *Cancer Ther.* 2005;3:5-28.

7. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(24):2531-41.

8. Ikeda H, Kanakura Y, Tamaki T, et al. Expression and functional role of the proto-oncogene c-kit in acute myeloblastic leukemia cells. *Blood*. 2011;117(11):2962-8.

9. Hasskarl J. Sorafenib. *Recent. Results. Cancer Res.* 2010;184:61-70.

10. Piccaluga PP, Malagola M, Rondoni M, et al. Imatinib mesylate in the treatment of newly diagnosed or refractory/resistant c-KIT positive acute myeloid leukemia. Results of an Italian Multicentric Phase II Study. *Haematologica.* 2007;92(12):1721-2.

11. Kolb EA, Gorlick R, Houghton PJ, et al. Initial testing of dasatinib by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatric Blood & Cancer.* 2008;50:1198-1206.

12. Beghini A, Ripamonti CB, Cairoli R, et al. KIT activating mutations: incidence in adult and pediatric

acute myeloid leukemia, and identification of an internal tandem duplication. *Haematologica.* 2004;89:920-5.

13. Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leukemia Res.* 2001;25:572-6.

14. Kuriu A, Ikeda H, Kanakura Y, et al. Proliferation of human myeloid leukemia cell line associated with the tyrosine-phosphorylation and activation of the proto-oncogene c-kit product. *Blood.* 2011;117(11):2834-40.

15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976; 33(4):451-8.

16. Heidel F, Cortes J, Rucker FG, et al. Results of a multicenter phase II trial for older patients with c-kit-positive acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) using low-dose ara-C and imatinib. *Cancer.* 2007;109:907-14.

17. Roskoski R. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase - the stem cell factor receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;338:1307-15.

18. Rothe G, Schmitz G. Consensus protocol for the flow cytometric immunophenotyping of hematopoietic malignancies. *Leukemia* 1996;10:877-95.

19. Liu H, Chen X, Focia P, He X. Structural basis for stem cell factor-KIT signaling and activation of class III receptor tyrosine kinases. *EMBO J.* 2007;26:891-901.

20. Giles FJ, Stopeck AT, Silverman LR, et al. SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, has biologic activity in patients with refractory acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2003;102:795-801.

21. Kindler T, Breitenbuecher F, Marx A, et al. The efficacy and safety of imatinib in adult patients with c-kit positive acute myeloid leukemia. *Blood.* 2004;103:3644-54.

22. Zaker F, Mohammadzadeh M, Mohammadi M. Detection of KIT and FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia with Different Subtypes. *Arch Iran Med.* 2010;13:21-5.

Стаття надійшла до редакції
31.07.2015