

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-382-395>

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЛАРАБИНА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ/РЕЦИДИВОМ ОСТРОГО Т-ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА/ЛИМфомы: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Гаврилина О. А.*, Котова Е. С., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Басхаева Г. А., Зарубина К. И., Фидарова З. Т., Кузьмина Л. А., Двирник В. Н., Обухова Т. Н., Савченко В. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Современная терапия рецидивов и резистентных форм острых Т-клеточных лимфобластных лейкозов/лимфом (Т-ОЛЛ/ЛБЛ) является малоэффективной. Использование неларабина позволяет улучшить результаты терапии у больных с рефрактерным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ.

Цель исследования — оценить эффективность и токсичность терапии неларабином в сочетании с этопозидом и циклофосфамидом у взрослых больных с рефрактерным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ.

Материалы и методы. С 2012 по 2018 гг. 10 больным в возрасте от 19 лет до 41 года с рефрактерным течением/рецидивом Т-ОЛЛ проводили терапию неларабином. Выполнены от 1 до 3 курсов химиотерапии, включавших неларабин 650 мг/м² (с 1-го по 5-й день), этопозид 100 мг/м² и циклофосфамид 440 мг/м² (с 8-го по 12-й день). Всем больным, достигшим полной ремиссии (ПР), была проведена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Оценку токсических осложнений (миелосупрессия, нейротоксичность, частота развития инфекционных осложнений) проводили после каждого курса химиотерапии.

Результаты. ПР после 1–2 курсов химиотерапии была достигнута у 6 (60 %) из 10 больных. Всем 6 больным, достигшим ПР, была выполнена алло-ТГСК. У 3 (50 %) из 6 больных после алло-ТГСК диагностирован ранний рецидив заболевания, 1 из 6 больных умер от инфекционных осложнений при сохраняющейся ПР заболевания. Только 2 больных находятся под наблюдением в течение полутора лет после алло-ТГСК. Общая выживаемость (ОВ) составила 18 % в течение 5 лет от момента диагностики рецидива заболевания. Среди токсических осложнений у всех больных отмечали миелосупрессию и инфекционные осложнения. Нейротоксичность зарегистрирована у 3 (30 %) из 10 больных, причем у 2 из них ее отмечали после каждого курса, а у 1 — только после 3-го курса с неларабином.

Заключение. Применение неларабина для лечения резистентных форм/рецидивов Т-ОЛЛ/ЛБЛ позволяет достичь ПР заболевания в 60 % случаев и выполнить алло-ТГСК. Однако долгосрочные результаты не столь оптимистичны.

Ключевые слова: Т-лимфобластный лейкоз, Т-лимфобластная лимфома, неларабин, взрослые, нейротоксичность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гаврилина О.А., Котова Е.С., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Басхаева Г.А., Зарубина К.И., Фидарова З.Т., Кузьмина Л.А., Двирник В.Н., Обухова Т.Н., Савченко В.Г. Применение неларабина у взрослых больных с рефрактерным течением/рецидивом острого Т-лимфобластного лейкоза/лимфомы: опыт одного центра. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(4): 382–395. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-382-395>

NELARABINE TREATMENT IN ADULT PATIENTS WITH REFRACTORY/RELAPSED T-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA/LYMPHOMA: EXPERIENCE OF A SINGLE CENTRE

Gavrilina O. A.^{*}, Kotova E. S., Parovichnikova E. N., Troitskaya V. V., Sokolov A. N., Baskhaeva G. A., Zarubina K. I., Fidarova Z. T., Kuzmina L. A., Obukhova T. N., Dvirnyk V. N., Savchenko V. G.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Modern therapy for relapses and resistant forms of T-cell acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma (T-ALL/LBL) shows poor efficacy. The use of nelarabine can improve the results of therapy in patients with refractory/relapsed T-ALL/LBL.

Aim. To evaluate the efficacy and toxicity of nelarabine treatment combined with etoposide and cyclophosphamide in adult patients with refractory/relapsed T-ALL/LBL.

Materials and methods. During the 2012–2018 period, 10 patients with refractory/relapsed T-ALL aged from 19 to 41 underwent nelarabine treatment. The patients received from 1 to 3 chemotherapy courses including nelarabine 650 mg/m² (days 1 to 5), etoposide 100 mg/m² and cyclophosphamide 440 mg/m² (days 8 to 12). All the patients having achieved complete remission (CR) underwent transplantation of allogeneic haematopoietic stem cells (allo-HSCT). The development of toxic sequelae (myelosuppression, neurotoxicity, incidence of infectious complications) was considered after each chemotherapy course.

Results. Out of 10 patients who received 1–2 chemotherapy courses, 6 (60 %) achieved CR. These 6 patients subsequently underwent allo-HSCT, which was followed by early relapse in 3 (50 %) of 6 patients and the death of 1 patient in persisting CR caused by infectious complications. Only 2 of 6 patients have been monitored for 1.5 years after the allo-HSCT. The five-year overall survival rate in relapsed patients came to 18 %. In terms of toxic sequelae, myelosuppression and infectious complications were observed in all patients. Neurotoxicity was noted in 3 (30 %) out of 10 patients, with two of them experiencing it after each course and one patient — only following the third course of nelarabine treatment.

Conclusion. The use of nelarabine for the treatment of refractory/relapsed T-ALL/LBL provides the opportunity to achieve CR in 60 % of cases, as well as to perform allo-HSCT. However, long-term results are not very optimistic, thus further research is required.

Keywords: T-cell acute lymphoblastic leukaemia; T-lymphoblastic lymphoma; nelarabine; adults, neurotoxicity

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Gavrilina O.A., Kotova E.S., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Baskhaeva G.A., Zarubina K.I., Fidarova Z.T., Kuzmina L.A., Dvirnyk V.N., Obukhova T.N., Savchenko V.G. Nelarabine treatment in adult patients with refractory/relapsed T-cell acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma: experience of a single centre. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64(4):382–395 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-382-395>

Введение

Острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома (Т-ОЛЛ/ЛБЛ) — это редкое опухолевое заболевание системы крови, доля которого среди всех острых лейкозов (ОЛ) у взрослых составляет 20–25 %, у детей — 10–15 % [1, 2]. Лечение Т-ОЛЛ/ЛБЛ требует длительной интенсивной системной химиотерапии, интратекального введения химиопрепаратов [3, 4]. У взрослых такой подход к лечению в 56–95 % случаев позволяет достичь полной ремиссии (ПР) заболевания [5]. Показатели пятилетней общей выживаемости (ОВ) у детей значительно лучше и составляют 90 %, а у взрослых — 56–65 % [6, 7]. Несмотря на значимые успехи лечения больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, у 30–40 % из них возникает рецидив заболевания.

До настоящего времени сложной задачей является лечение рефрактерных форм и рецидивов Т-ОЛЛ/ЛБЛ в связи с малой эффективностью проводимой терапии [6, 8]. Даже при выполнении интенсивных режимов химиотерапии, а также лучевой терапии [9, 10] показатели пятилетней выживаемости составляют не более 7 % [11].

Первые значимые успехи в лечении этих больных связаны с применением в клинической практике неларабина, который в 2005 г. был зарегистрирован Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration, США) для лечения больных с рецидивом или рефрактерным течением Т-ОЛЛ/ЛБЛ [12, 13]. Неларабин — это аналог дезоксигуанозина 9-β-D арабинофуранозилгуанина (ara-G), который дезаминируется аденозинде-

заминазой с образованием активного соединения. Внутриклеточная дезоксигуанозинкиназа и дезоцицитидинкиназа последовательно фосфорилируют ага-G с образованием дезоксигуанозина 9-β-D-арабинофуранозилгуанинтрифосфата (ага-GTP) [14]. После фосфорилирования ага-GTP заменяет гуанозинтрифосфат (GTP) в многочисленных биологических процессах, включая репликацию ДНК [11, 12], что приводит к ингибированию синтеза ДНК и гибели как злокачественных Т-клеток, так и других быстро делящихся клеток. В экспериментах *in vitro* было доказано, что неларабин обладает токсическим действием, причем более выраженным в отношении злокачественных Т-клеток, нежели В-клеток. С.О. Rodriguez и соавт. [15, 16] объяснили это тем, что преимущественная гибель именно Т-клеток происходит в связи с накоплением в них гуанозинтрифосфата.

Описаны различные схемы применения неларабина как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами [17–19]. Кроме оценки эффективности различных режимов терапии с включением неларабина большое внимание уделяется токсичности этого препарата, особенно его осложнениям со стороны нервной системы, т.е. полинейропатии, мозжечковой атаксии и т.д. [20, 21] (табл. 1).

Исследовательская группа CALGB изучала эффективность применения неларабина при рецидиве/резистентном течении Т-ОЛЛ/ЛБЛ с 1998 по 2001 гг. В исследование было включено 39 больных: монотерапию неларабином проводили 20 (51 %) больным с ре-

Таблица 1. Основные характеристики, результаты лечения, оценка нейротоксичности терапии неларабином в разных исследовательских группах

Table 1. Main characteristics, results and neurotoxicity of nelarabine treatment reported by different research groups

Исследовательская группа Research group	Протокол терапии Regimen	Количество больных Number of patients	ПР CR	ОВ и БРВ OS and EFS	Нейротоксичность Neurotoxicity
GALGB DeAngelo D.J. и соавт. [17] GALGB DeAngelo D.J. et al. [17]	Неларабин 1,5 (2,2) г/м ² 1, 3, 5 дни Nelarabine 1,5 (2.2) g/m ² (days 1, 3, 5)	39	12 (31 %)	28 %	38 (97 %)
НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии. Ю.Ю. Дьяконова и соавт. [19] D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Yu.Yu. Dyakonova et al. [19]	Неларабин 650 мг/м ² (1–5 дни) + (ALL-REZ-BFM; ALL-REZ-2014/ 2016; MB -2008/2015). Nelarabine 650 mg/m ² (days 1 to 5) + (ALL-REZ-BFM, ALL-REZ-2014/ 2016, MB -2008/2015).	54	34(63 %)	28	–
The Children's Hospital of Philadelphia, Leah A. и соавт. [18] Leah A. et al. [18]	Неларабин 650 мг/м ² (1–5 дни), циклофосфамид 440 мг/м ² и этопозид 100 мг/м ² (8–12 дни) Nelarabine 650 mg/m ² (days 1 to 5), cyclophosphamide 440 mg/m ² and etoposide 100 mg/m ² (days 8 to 12)	7	5(70 %)	–	6 (86 %)

Примечание. ПР — полная ремиссия; ОВ — общая выживаемость; БРВ — бессобытийная выживаемость.

Note. CR — complete remission; OS — overall survival; EFS — event-free survival.

цидивом заболевания и 19 (49 %) больным с рефрактерным течением Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Введение препарата выполняли в 1, 3 и 5-й дни курса. У 3 больных доза вводимого препарата составила 2,2 г/м², у 36 больных — 1,5 г/м². Количество выполненных курсов неларабином различалось: у 14 больных проведен 1 курс, у 17 — 2 курса, у 5 — 3 курса, у 2 — 5 курсов и одному больному — 6 курсов. При терапии неларабином у 38 (97 %) из 39 больных были отмечены проявления нейротоксичности: периферическая сенсорная нейропатия — у 14 (37 %), периферическая моторная нейропатия — у 8 (21 %), общая слабость — у 7 (18 %), мышечная слабость — у 4 (11 %). Другие проявления, такие как гематологическая токсичность, гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея), были диагностированы гораздо реже и составили 51 % (20 из 39) и 37 % (14 из 39) соответственно.

Случаев ранней летальности отмечено не было. ПР заболевания была достигнута у 31 % из 34 больных, частичная ремиссия (ЧР) — у 10 %. Медиана наблюдения за больными в ремиссии составила 20,5 недели (3,8–273,3), медиана общей выживаемости — 20 недель (13–36), ОВ в течение 1 года — 28 %. Достоверных различий между ответом на терапию неларабином в группе Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ получено не было (42 % против 38 %). Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) была выполнена у 7 больных: у 4 больных, находившихся в ПР заболевания, у одного больного, у которого была ПР, но не было восстановления показателей крови, и у 2 больных, у которых не было ремиссии заболевания. У 3 из 7 больных в контрольные сроки исследования (7, 11 и 18-й дни после алло-ТГСК) констатировано полное приживление трансплантата, и они были живы на сроке наблюдения 3–4 года от начала терапии неларабином. В этом исследовании было показано, что монотерапия неларабином позволяет достичь ПР заболевания у 41 % (16 из 39) больных, но при этом ОВ в течение 1 года составила только 28 %. Лучшие показатели ОВ были получены только у тех больных, которым была выполнена алло-ТГСК (срок наблюдения за 3 больными после алло-ТГСК составил 3–4 года). Представленный протокол лечения продемонстрировал как эффективность терапии неларабином, так и высокую нейротоксичность.

В дальнейшем исследовательскими группами были представлены схемы лечения с включением неларабина и других химиопрепаратов, целью которых было улучшение показателей достижения ПР и ОВ, а также — редукция дозы неларабина для снижения нейротоксичности проводимой терапии.

В детском госпитале штата Филадельфия (США) была предложена схема терапии лечения резистентных/рецидивов Т-ОЛЛ/ЛБЛ с включением неларабина: неларабин 650 мг/м² (с 1 по 5 дни), этопозид 100 мг/м²

и циклофосфамид 440 мг/м² (с 8-го по 12-й день) [18]. В исследование были включены 7 больных в возрасте от 2 до 19 лет: 6 девочек и мальчик: 2 больных неходжкинской лимфомой (вариант заболевания более подробно не указан), 4 больных пре-Т-ОЛЛ и 1 больной билинейным пре-Т-ОЛЛ/ОМЛ вариантом заболевания.

ПР была достигнута у 5 (71 %) из 7 больных: у 4 больных — после 1 курса, у 1 больного — после 2 курсов. У 2 больных неходжкинскими лимфомами диагностирована частичная ремиссия (ЧР) после 2 курсов. При применении данной схемы терапии с неларабином у 6 (86 %) из 7 больных отмечались различные проявления нейротоксичности: сенсорная и моторная нейропатия, головокружение, изменения настроения, тревожность, депрессия, сонливость, тремор, атаксия. У всех больных неврологическая симптоматика регрессировала через несколько дней после прекращения введения неларабина. Не было зафиксировано и случаев прерывания терапии вследствие ее токсичности. У 4 (80 %) из 5 больных, которые достигли ПР, была выполнена алло-ТГСК. Из них 1 больной умер от осложнений, связанных с алло-ТГСК, а у 2 больных констатирован ранний рецидив заболевания на сроке 3 и 20 месяцев после алло-ТГСК. Только у одного больного подтверждена ремиссия заболевания, сохранявшаяся при сроке наблюдения 15 месяцев после алло-ТГСК. Таким образом, применение неларабина в сочетании с этопозидом и циклофосфамидом позволило достичь ПР заболевания у 70 % больных с рефрактерным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ, но отдаленные результаты оказались не столь оптимистичными: только у одного больного сохранялась ПР заболевания в течение 15 месяцев после алло-ТГСК.

В последующем исследователи применяли неларабин в сочетании со стандартными противорецидивными схемами терапии. В исследование, выполненное в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, в период с 2009 по 2017 гг. было включено 54 больных (39 мальчиков и 15 девочек) в возрасте от 10 мес. до 17 лет с резистентным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ [19]. Всем больным проводили лечение по различным противорецидивным протоколам (ALL-REZ-BFM, ALL-REZ-2014/ 2016, MB-2008/2015) с включением блока с неларабином (1–5-й дни, 650 мг/м²) [19]. В зависимости от протокола, блок неларабина был интегрирован либо первым элементом, затем выполнялось лечение согласно выбранной схеме, либо — последним, т.е. введение неларабина после проведения противорецидивного курса. Ранней летальности в результате терапии неларабином отмечено не было. ПР достигли 34 (63 %) из 54 больных, из них алло-ТГСК была выполнена 29 (85 %) больным. Смерть в ремиссии констатирована у 4 (12 %) из 34 больных, причем у 3 из 4 больных смертельный исход был после алло-ТГСК в связи с осложнениями,

связанными с алло-ТГСК (РТПХ и инфекционные осложнения). Рецидив заболевания диагностирован у 14 (41 %) из 34 больных. В этом исследовании анализ токсических осложнений, в том числе связанных с применением неларабина, не проводили. Однако не было отмечено ни одного случая прерывания/отмены терапии неларабином из-за развития тяжелых осложнений. Пятилетняя, БСВ и ОВ составили 28 %.

Результаты представленных исследований свидетельствуют, что включение в программу лечения больных с рефрактерным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ неларабина является эффективным — ПР заболевания достигается в 50–70 % случаев, что позволяет в дальнейшем выполнить им алло-ТГСК [2]. Причем применение схемы терапии «неларабин, этопозид, циклофосфамид» оказалось более эффективным для достижения ПР по сравнению с другими схемами [17, 19]. Показано, что неларабин является нейротоксичным препаратом (в некоторых исследованиях нейротоксичность достигла 100 %), однако ни одному больному не была прервана терапия в связи с нейротоксичностью и ни один больной в связи с этим не умер.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и токсичность терапии неларабином в сочетании с этопозидом и циклофосфамидом у взрослых больных с рефрактерным течением/рецидивом Т-ОЛЛ.

Материалы и методы

В период с 2012 по 2018 гг. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России в исследование были включены все больные с рецидивом или рефрактерным течением Т-ОЛЛ, которым выполняли терапию, включающую неларабин 650 мг/м² (с 1-го по 5-й день), этопозид 100 мг/м² и циклофосфамид 440 мг/м² (с 8-го по 12-й день) [18]. Критериями включения были: 1) констатация резистентного течения/рецидива заболевания, т.е. более 5 % бластных клеток при цитологическом исследовании костного мозга после окончания индукционной терапии (70-й день протоколов «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016»); 2) ранний или поздний рецидив Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Ранний рецидив называется в том случае, если он диагностируется в течение 6 месяцев от окончания поддерживающей терапии. Поздним считается тот рецидив, который возникает через 6 месяцев и более от окончания поддерживающей терапии; 3) отсутствие тяжелых инфекционных осложнений и критических состояний.

В первый день каждого курса химиотерапии всем больным выполняли люмбальную пункцию и интратекально вводили метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг и дексаметазон 4 мг. В случае обнаружения в спинномозговой жидкости при первой диагностической люмбальной пункции цитоза более 15/3 (то есть более 5 клеток в 1 мкл), бластных клеток или очага в го-

ловном мозге по данным компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, диагностировали нейролейкемию. При выявлении нейролейкемии проводили лечение нейролейкемии путем введения в спинномозговой канал трех препаратов (препараты и дозировки как при первой пункции). Лечебные пункции производились с интервалом 2–3 дня до развития глубокой цитопении: концентрации лейкоцитов менее 1 × 10⁹/л, тромбоцитов менее 20 × 10⁹/л. Частота пункций уменьшалась до одной в неделю после получения трех результатов, свидетельствующих о нормализации цитоза. Последующие пункции после первого курса выполнялись с частотой 1 раз в неделю до развития агранулоцитоза.

Всем больным было выполнено стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ), а также флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH) с использованием ДНК-зонда 11q23 (MLL).

Всем больным, включенным в исследование, была выполнена программа, включающую неларабин 650 мг/м² (с 1 по 5 дни), этопозид 100 мг/м² и циклофосфамид 440 мг/м² (с 8 по 12 дни) [18].

Критерии ответа на проведенную химиотерапию были: полная ремиссия устанавливалась при количестве бластных клеток в костном мозге менее 5 % и отсутствии внекостномозговых очагов; недостижение ремиссии — отсутствии полной ремиссии после химиотерапии; смерть в ремиссии — гибели больного, достигшего клинико-морфологической ремиссии; рецидив — появлении в костном мозге бластных клеток более 5 % и/или выявлении внекостномозговых лейкоэмических очагов (органы средостения, ЦНС).

Статистический анализ. Компьютерную обработку полученных данных выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Для оценки выживаемости больных применяли метод Каплана—Мейера. Различия выживаемости в группах оценивали с использованием log-rank-теста. Данные считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

В анализ было включено 10 больных: 5 мужчин и 5 женщин. Возраст больных в дебюте заболевания Т-ОЛЛ составил от 19 лет до 41 года; медиана возраста — 23 года. В лабораторных данных у 3 (30 %) из 10 больных был выявлен лейкоцитоз (более 100 × 10⁹/л), активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови у 9 (90 %) из 10 больных была выше нормы. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, опухолевое образование в средостении верифицировано у 6 (60 %) из 10 больных. При цитологическом исследовании костного мозга у всех 10 больных было верифицировано поражение костного мозга (бластные клетки более 20 %). По результатам иммунофеноти-

пического исследования были выделены следующие варианты Т-ОЛЛ: Т-I вариант — у 1 больного, Т-II вариант — у 5, Т-III вариант — у 1, Т-IV вариант — у 1 и у 2 больных острым лейкозом смешанного иммунофенотипа. По данным СЦИ и FISH-исследования,

у половины больных были различные нарушения кариотипа: у 2 больных была выявлена транслокация с вовлечением локуса гена MML, у 1 больного — комплексные изменения кариотипа, у 1 больного — делеция длинного плеча 6-й хромосомы, у 1 больного — три-

Таблица 2. Характеристика больных с резистентным течением/рецидивом Т-ОЛЛ, которым проводили терапию неларабином, этопозидом, циклофосфамидом

Table 2. Characteristics of the patients with refractory and relapsed T-ALL who underwent therapy with nelarabine, etoposide, cyclophosphamide

Характеристики Characteristics	Больные Patients									
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10
Возраст, лет Age (years)	19	19	21	22	23	23	24	26	35	41
Пол Sex	м m	м m	м m	ж f	ж f	ж f	м m	ж f	ж f	м m
Иммунофенотип бластных клеток Immunophenotype of blast cells	T-I	T-II	T-III	T-II	T-II	T-II	T/myelo	T-II	T-I	T/myelo
Характеристики больных в дебюте заболевания Characteristics of patients at the onset of the disease										
Лейкоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$ WBC $>100 \times 10^9/\text{l}$	+						+			
Вовлечение ЦНС CNS leukaemia	+	+	+	+		+				
Экстрамедуллярные очаги Extramedullary disease	+	+	+	+		+	+			
Протокол терапии в первой линии Protocol of the first-line therapy										
«ОЛЛ-2009» "ALL-2009"	+	+		+	+	+		+	+	+
«ОЛЛ-2016» "ALL-2016"			+				+			
+ ауто-ТГСК +auto-HSCT	+			+		+		+		+
Статус заболевания к моменту начала 2-й линии терапии с неларабином Disease status at the beginning of the second-line therapy with nelarabine:										
Рецидив: Relapse:										
Ранний Early	+	+			+	+				+
Поздний Late				+				+		
Рефрактерное течение Refractory disease			+				+	+		
Характеристики при диагностике рецидива или резистентного течения Т-ОЛЛ Characteristics used in the diagnosis of relapsed/refractory T-cell lymphoblastic leukaemia										
Лейкоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$ WBC $>100 \times 10^9/\text{l}$							+	+		
Вовлечение ЦНС CNS leukaemia		+	+	+						
Экстрамедуллярные очаги Extramedullary disease	+	+	+				+			
Продолжительность первой ПР (мес.) Duration of the first CR (months)	3	9	1	46	9	17	–	–	36	17

Примечание. Т-ОЛЛ- Т-лимфобластный лейкоз; м — мужчины; ж — женщины; ЦНС — центральная нервная система; ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови; ПР — полная ремиссия.

Note. T-ALL- T-cell lymphoblastic leukemia; m — male; f — female; WBC — white blood cells; CNS — central nervous system; auto-HSCT — autologous haematopoietic stem cell transplantation; CR-complete remission.

сомия 8-й хромосомы, и у 5 больных цитогенетические aberrации выявлены не были. Нейролейкемия диагностирована у 5 (50 %) из 10 больных (табл. 2).

Инициальную терапию у 8 больных осуществляли по протоколу «ОЛЛ-2009» [22] и у 2 больных — по протоколу «ОЛЛ-2016» [23]. В качестве высокодозной консолидации у 5 из 8 больных, получавших терапию по протоколу «ОЛЛ-2009», выполнили трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Первично-резистентное течение диагностировано у 3 из 10 больных (2 из них получили лечение по протоколу «ОЛЛ-2016» и 1 — по протоколу «ОЛЛ-2009»). У остальных 7 больных диагностирован рецидив Т-ОЛЛ: у 5 — ранний рецидив заболевания; у 2 — поздний рецидив заболевания на сроке 3 и 4 года после достижения ремиссии. При этом костномозговой рецидив диагностирован у 4 из 7 больных; у 1 больного — экстрамедуллярный рецидив (опухолевое образование на малоберцовой кости левой ноги); у 1 больного — нейрорецидив и у одного больного — комбинированный рецидив (костномозговой рецидив и нейрорецидив).

Период времени от момента подтверждения диагноза до начала терапии неларабином составил от 7 до 48 месяцев (медиана — 12,5 мес.). У 2-го больного ПР достигнута не была. У 8-го больного продолжительность первой ПР составила от 1 до 46 месяцев (медиана 9 мес.).

Первый курс по схеме «неларабин, циклофосфамид, этопозид» проведен всем 10 больным. Период миелотоксического агранулоцитоза после 1 курса составил от 5 до 51 дней (медиана 22 дня). Инфекционные осложнения после курса были зарегистрированы у всех больных: пневмония — у 3 (30 %), парапроктит — у 3 (30 %); стоматит — у 4 (40 %), вирусная инфекция — у 3 (30 %), фебрильная нейтропения — у 4 (40 %), гепатолиенальный кандидоз — у 1 (10 %), инвазивный аспергиллез легких — у 2 (20 %); сепсис — у 2 (20 %), некротическая энтеропатия — у 2 (20 %). Только у 2 (20 %) больных была отмечена нейротоксичность в виде периферической полинейропатии, причем у одного из них достигнута ПР заболевания после этого курса, а у другого — ремиссия заболевания не достигнута. После проведения 1 курса у 5 (50 %) из 10 больных была достигнута ПР заболевания.

Второй курс проведен всем 5 больным в ПР и 2 больным, у которых не достигли ремиссии после 1-го курса. После 2-го курса у больных, у которых была достигнута ПР, период миелотоксического агранулоцитоза составил от 15 до 49 дней (медиана — 22 дня), у двух больных, у которых не было ремиссии, — соответственно, 15 и 22 дня. Инфекционные осложнения у больных с ПР развивались реже. Были зарегистрированы следующие инфекционные осложнения: пневмония — у 1 (14 %), парапроктит — у 1 (14 %); стоматит —

у 3 (43 %), вирусная инфекция — у 4 (57 %), фебрильная нейтропения — у 5 (71 %). Из 2 больных, которым был проведен второй курс вне ремиссии заболевания, только у одного удалось достичь ПР после этого курса. Таким образом, ПР заболевания после второго курса с неларабином сохранялась у всех 5 (100 %) больных, достигших ПР после 1-го курса. Только у 2 из 5 больных, не достигших ПР после 1-го курса, был проведен 2-й курс с неларабином, после которого ПР была достигнута у 1 больного. Общий ответ у всех 10 больных, включенных в исследование, составил 60 %. У 2 больных, у которых были проявления нейротоксичности в виде периферической полинейропатии на первом курсе с неларабином, были зарегистрированы и на 2-м курсе.

Учитывая продолжающийся поиск неродственного донора в российском и зарубежных регистрах для выполнения алло-ТГСК, у 3 из 6 больных, находившихся в ПР, проведен 3-й курс терапии с неларабином. Период миелотоксического агранулоцитоза после 3-го курса составил 14 и 18 дней (медиана — 16 дней) у 2 больных, а у 1 больного агранулоцитоз не развился. У всех больных были зафиксированы инфекционные осложнения: пневмония — 1 (33 %), парапроктит — 1 (33 %); стоматит — 2 (66 %), вирусная инфекция — 1 (33 %), фебрильная нейтропения — 1 (33 %), катетер-ассоциированная инфекция — 1 (33 %) случай из 3. У 1 (33 %) из 3 больных при проведении третьего курса терапии неларабином отмечено развитие судорожного синдрома, на предшествующих курсах терапии у него проявлений нейротоксичности не было.

Только у 3 из 10 больных были неврологические осложнения. У 2 больных отмечалось развитие периферической полинейропатии (онемение кончиков пальцев на верхних и нижних конечностях, слабость и снижение поверхностной чувствительности в нижних конечностях) и на первом, и на втором курсах с неларабином. При появлении указанной симптоматики проводили терапию витаминами группы В. Проявления нейротоксичности постепенно регрессировали через 1–2 недели после отмены препарата, после проведения витаминотерапии. У одного больного токсичность неларабина проявилась только на 3-м курсе терапии в виде эпилептического припадка, сопровождавшегося непроизвольным мочеиспусканием. При электроэнцефалографии у него был выявлен очаг эпилептической активности. В результате проводимой терапии левитирацитамом повторных эпизодов не отмечалось, что позволило провести лечение в полном объеме.

Таким образом, ПР была достигнута у 6 (60 %) из 10 больных. Алло-ТГСК была выполнена всем 6 больным в ПР, их них 3 больным после 2 курсов терапии с неларабином и 3 больным после 3 курсов. Пяти из 6 больных была выполнена алло-ТГСК

Таблица 3. Частота развития инфекционных осложнений после каждого курса терапии «неларабин, циклофосамид, этопозид»
Table 3. Incidence of infectious complications after every course of therapy with nelarabine, etoposide and cyclophosphamide

Осложнения Complications	После 1-го курса (n = 10) After 1 course (n = 10)	После 2-го курса (n = 7) After 2 course (n = 7)		После 3-го курса (n = 3) After 3 course (n = 3)
		5 больных в ПР 5 patients in CR	2 patients with refractory T-ALL	
Пневмония Pneumonia	3 (30 %)	—	1 (50 %)	1 (33 %)
Паропроктит Paraproctitis	3 (30 %)	—	1 (50 %)	1 (33 %)
Стоматит Stomatitis	4 (40 %)	2 (40 %)	1 (50 %)	2 (66 %)
Вирусная инфекция Viral infection	3 (30 %)	4 (80 %)	—	1 (33 %)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	4 (40 %)	4 (80 %)	1 (50 %)	1 (33 %)
Гепатолиенальный кандидоз Hepatolienal candidiasis	1 (10 %)	—	—	—
Инвазивный аспергиллез легких Invasive pulmonary aspergillosis	2 (20 %)	—	—	—
Сепсис Sepsis	2 (20 %)	—	—	—
Некротическая энтеропатия Necrotic enteropathy	2 (20 %)	—	—	—
Катетер-ассоциированная инфекция Catheter-associated infection	—	—	—	1 (33 %)

Примечание. ПР — полная ремиссия.

Note. CR — complete remission.

от неродственного полностью совместимого донора и 1 больному была выполнена алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора. У 3 (50 %) из 6 больных диагностирован ранний рецидив заболевания на сроке 7–8 месяцев, все эти больные умерли вследствие резистентного течения заболевания. Один из 6 больных умер в ремиссии от развития тяжелых инфекционных осложнений (табл. 4). Пятилетняя ОВ и БСВ для всей анализируемой группы больных составили 18 % для обоих показателей (рис. 1).

Обсуждение

Лечение больных с резистентным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ является сложной задачей. В литературе описаны протоколы химиотерапевтического воздействия для лечения таких больных, включающие различные сочетания препаратов [6, 8], однако даже выполнение интенсивных высокодозных программ лечения не всегда приводило к достижению ПР заболевания [9, 10]. Кроме этого, высокодозное воздействие вызывало серьезные осложнения, обусловленные как непосредственно химиотерапией, так и развитием тяжелых инфекционных осложнений после химиотерапии.

Достичь более оптимистичных результатов у этих больных можно, только применяя для лечения новые препараты [24], такие как неларабин, ингибиторы гамма-секретаза [25–28], Т-клеточная терапия, направленная на рецептор химерного антигена (CAR-T) [29]. Первым препаратом, который был зарегистрирован Управлением по контролю над продуктами и лекарствами США в 2005 г. для лечения больных с резистентным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ, был неларабин. Были разработаны протоколы лечения, включающие неларабин как в монотерапии, так и в сочетании с другими химиопрепаратами, при применении которых были достигнуты достаточно высокие показатели достижения ПР (50–70 %) [17–19].

По данным исследований, приведенных в литературе [17–19], как и по данным, полученным в нашем исследовании, не зарегистрировано ранней летальности, т.е. смерти в индукции ремиссии, что свидетельствует о хорошей переносимости представленных схем химиотерапии, содержащих неларабин. Это один из критериев, который позволил оценивать отсроченные результаты терапии у данной группы больных. По данным, представленным в 2000 г., из 50 больных

Таблица 4. Характеристики эффективности терапии неларабином, этопозидом, циклофосфамидом у больных с резистентным течением/ рецидивом Т-ОЛЛ
Table 4. Efficacy of nelarabine, etoposide, cyclophosphamide therapy in patients with refractory/relapsed T-ALL

Эффективность Efficacy	Рефрактерное течение Т-ОЛЛ (n = 3) Refractory T-ALL (n = 3)	Рецидив Т-ОЛЛ (n = 7) Relapsed T-ALL (n = 7)
ПР CR		
После 1 курса CR after 1 course	0	5 (72 %)
После 2 курса CR after 2-nd course	1 (33,3 %)	5 (72 %)
Всего ПР Total number of patients in CR	1 (33,3 %)	5 (72 %)
Недостижение ПР Failure to achieve CR	2 (66,7 %)	2 (28,5 %)
Количество алло-ТГСК выполненных в ПР Number of patients in CR who underwent allo-HSCT	1 (33,3 %)	5 (72 %)
Длительность ПР (месяцы) Duration of CR (months)	7	9-25
Рецидив после алло-ТГСК Relapsed after allo-HSCT	1 (33,3 %)	2 (40 %)
Смерть от инфекционных осложнений в ПР Death by infection in persisting CR	0	1 (20 %)
ОВ, БСВ OS, EFS	18 %	

Примечание. ПР — полная ремиссия; алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ОВ — общая выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость.
Note. CR-complete remission; allo-SCT — allogeneic haematopoietic stem cell transplantation OS — overall survival; EFS — event-free survival.

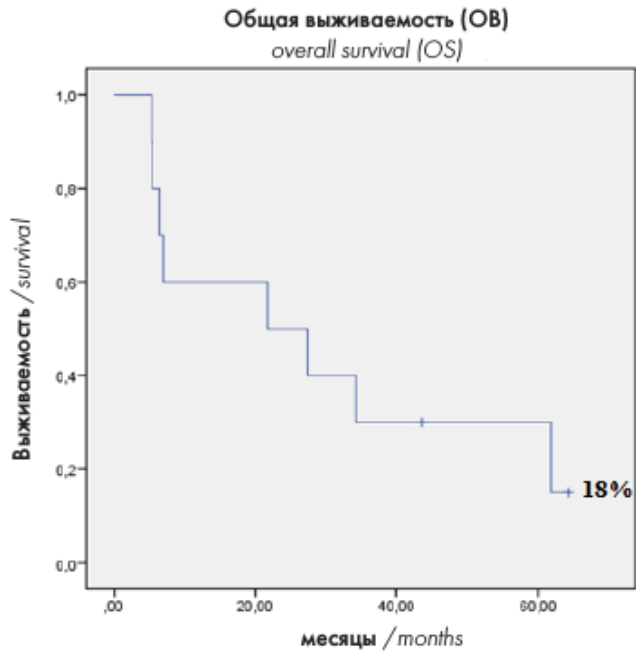


Рисунок 1. Общая пятилетняя выживаемость больных с резистентным течением/рецидивом Т-ОЛЛ, которым проводилась терапия неларабином, этопозидом и циклофосфамидом
Figure 1. Five-year overall survival in patients with refractory/relapsed T-ALL who underwent treatment with nelarabine, etoposide and cyclophosphamide

с резистентным течением/рецидивом ОЛЛ смерть в индукции составила 20 % (10 из 50 больных) на фоне химиотерапии по схеме RACOP (рубомидин, цитарабин, флуктофосамид, винкристин, преднизолон) и HiDexa (винкристин, адриамицин, L-аспарагиназа, дексаметазон) [30]. При этом показатели общей двухлетней выживаемости составили 11–15 %, а медиана продолжительности жизни составила 5–12 месяцев.

В настоящее исследование, в отличие от других, включены больные только с Т-ОЛЛ, и всем проводился унифицированный протокол терапии: в исследовании рабочей группы GALGB [17] дозы вводимого неларабина различались, в исследовании A. Leah и соавт. [18] из 7 включенных больных 2 — с неходжкинской лимфомой, а в исследовании Ю.Ю. Дьяконовой и соавт. [19] всем больным применялся неларабин в сочетании с различными противорецидивными схемами терапии (ALL-REZ-BFM, ALL-REZ-2014/2016, MB-2008/2015).

При развитии нейротоксичности вследствие применения неларабина в результате отмены препарата проявления нейротоксичности были полностью купированы.

Результаты применения неларабина при резистентных формах и рецидивах Т-ОЛЛ, по данным нашего исследования и исследований, представленных ранее, сопоставимы. При этом только в нашем исследовании всем больным, у которых была достигнута полная ремиссия заболевания в результате химиотерапии с неларабином, выполнена алло-ТГСК. Казалось, что это должно улучшить отсроченные результаты терапии. Однако полученные данные не столь оптимистичны. У 3 больных в течение года после алло-ТГСК развился рецидив заболевания. Возможно, неудачи терапии связаны не только с использованием неларабина, но и с возможностью применения различных режимов кондиционирования. Однако изучение режимов кондиционирования у больных с рецидивом/резистентным течением Т-ОЛЛ не являлось целью нашего исследования и не может анализироваться при столь малой выборке (10 больных). У 2 больных, находившихся в полной ремиссии после алло-ТГСК, срок наблюдения составляет 9 и 11 месяцев после алло-ТГСК. Группа больных, включенных в исследование, невелика, что не позволяет в полной мере достоверно оценить эффективность данной схемы терапии, но показывает необходимость проведения многоцентровых рандомизированных исследований в России у взрослых больных с рецидивом/рефрактерным течением Т-ОЛЛ.

Таким образом, в настоящее время не разработаны высокоэффективные схемы терапии при резистентном течении и рецидивах Т-ОЛЛ, однако включение неларабина в схемы химиотерапии при данных

формах Т-ОЛЛ позволяет улучшить ее результаты. По данным выполненного исследования, результаты ОВ и безрецидивной пятилетней выживаемости не превышают 18 %, в том числе и после выполнения алло-ТГСК у всех больных, находящихся в полной ремиссии. В связи с этим возникает ряд нерешенных вопросов: 1) какое количество курсов с неларабином необходимо выполнять до алло-ТГСК; 2) может быть, необходимо интенсифицировать схемы терапии с неларабином (добавление высоких доз метотрексата или цитарабина; 3) применять ли другие препараты, которые не включались в предшествующие схемы (флударабин, идарубицин); 4) использовать ли новые препараты, такие как даратумумаб [31], ингибиторы PI3K, Bcl2, MEK [32] и т.д.; 5) модифицировать ли режимы предтрансплантационного кондиционирования; 6) проводить ли поддерживающую терапию после алло-ТГСК в данной группе больных [33].

Большая часть современных исследований направлена на увеличение эффективности первой линии терапии больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ [34]. Представлены результаты лечения неларабином больных с впервые диагностированным Т-ОЛЛ/ЛБЛ в качестве первой линии терапии в сочетании с программой Hyper-CVAD [34]. В этом исследовании 54 (96 %) из 56 больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ достигли ПР. У 10 больных была выполнена алло-ТГСК после достижения ремиссии. У 19 больных развился рецидив (медиана развития рецидива составила 6,5 месяца). По данным этого исследования трехлетняя ОВ составила 65 %.

В настоящее время для Т-ОЛЛ/ЛБЛ перспективным является изучение применения неларабина в первой линии терапии, что может позволить улучшить результаты лечения после первой линии и сократить число больных, нуждающихся в противорецидивной терапии, которая пока является малоэффективной. Появление новых таргетных препаратов (например, венетоклакса) также может позволить улучшить результаты терапии больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ как в первой, так и в последующих линиях терапии [34, 35]. Применение неларабина в клинической практике улучшило показатели выживаемости больных с резистентным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Однако имеющиеся немногочисленные долгосрочные результаты наблюдений за данной группой больных после выполнения им алло-ТГСК не столь оптимистичны. В настоящее время актуальной проблемой является разработка не только высокоэффективных противорецидивных схем терапии у больных с резистентным течением/рецидивом Т-ОЛЛ/ЛБЛ, но и улучшение результатов терапии в первой линии терапии Т-ОЛЛ/ЛБЛ и, возможно, применение новых подходов к лечению больных после алло-ТГСК.

Литература

1. Hunger S.P., Mullighan C. G. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1541–52. DOI: 10.1056/NEJMra1400972
2. Litzow M. R., Ferrando A. A. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood.* 2015; 126:833–41. DOI: 10.1182/blood-2014-10-551895
3. Cassaday R.D., Stevenson P.A., Wood B.L. et al. Description and prognostic significance of the kinetics of minimal residual disease status in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with HyperCVAD. *Am. J. Hematol.* 2018; 93(4): 546–52. DOI: 10.1002/ajh.25030
4. Mortuza F.Y., Papaioannou M., Moreira I.M. et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(4):1094–104. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.4.1094
5. Jain N., Lamb A.V., O'Brien S. et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ETP-ALL/LBL) in adolescents and adults: a high-risk subtype. *Blood.* 2016; 127(15): 1863–9. DOI: 10.1182/blood-2015-08-661702
6. Marks D.I., Paietta E.M., Moorman A.V. et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood.* 2009; 114(25): 5136–45. DOI: 10.1182/blood-2009-08-231217
7. Marks D.I., Rowntree C. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017; 129(9):1134–42. DOI: 10.1182/blood-2016-07-692608
8. Schrappe M., Valsecchi M.G., Bartram C.R. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood.* 2011; 118: 2077–84. DOI:10.1182/blood-2011-03-338707
9. Tallen G., Ratei R., Mann G. et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(14): 2339–47. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1983
10. Bailey L.C., Lange B.J., Rheingold S.R., Bunin N.J. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2008; 9(9): 873–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70229-8
11. Fielding A.K., Richards S.M., Chopra R. et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood.* 2007; 109(3): 944–50. DOI: 10.1182/blood-2006-05-018192
12. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/ucm121597.htm>
13. Berg S.L., Blaney S.M., Devidas M. et al. Phase II study of nelarabine (compound 2506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3376–3382. DOI:10.1200/JCO.2005.03.426
14. Lambe C.U., Averett D.R., Paff M.T. et al. 2-Amino-6- methoxypurine arabinoside: an agent for T-cell malignancies. *Cancer Research.* 1995; 55: 3352–56.
15. Rodriguez C.O. Jr., Mitchell B.S., Ayres M. et al. Arabinosylguanine is phosphorylated by both cytoplasmic deoxycytidine kinase and mitochondrial deoxyguanosine kinase. *Cancer Res.* 2002; 62: 3100–15.
16. Rodriguez C.O. Jr., Stellrecht C.M., Gandhi V. Mechanisms for T-cell selective cytotoxicity of arabinosylguanine. *Blood.* 2003; 102: 1842–8. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0317
17. DeAngelo D.J., Yu D., Johnson J.L. et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood.* 2007; 109: 5136–42. DOI: 10.1182/blood-2006-11-056754

References

1. Hunger S.P., Mullighan C. G. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1541–52. DOI: 10.1056/NEJMra1400972
2. Litzow M. R., Ferrando A. A. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood.* 2015; 126: 833–41. DOI: 10.1182/blood-2014-10-551895
3. Cassaday R.D., Stevenson P.A., Wood B.L. et al. Description and prognostic significance of the kinetics of minimal residual disease status in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with HyperCVAD. *Am. J. Hematol.* 2018; 93(4): 546–52. DOI: 10.1002/ajh.25030
4. Mortuza F.Y., Papaioannou M., Moreira I.M. et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(4): 1094–104. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.4.1094
5. Jain N., Lamb A.V., O'Brien S. et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ETP-ALL/LBL) in adolescents and adults: a high-risk subtype. *Blood.* 2016; 127(15): 1863–9. DOI: 10.1182/blood-2015-08-661702
6. Marks D.I., Paietta E.M., Moorman A.V. et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood.* 2009; 114(25): 5136–45. DOI: 10.1182/blood-2009-08-231217
7. Marks D.I., Rowntree C. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017; 129 (9): 1134–42. DOI: 10.1182/blood-2016-07-692608
8. Schrappe M., Valsecchi M.G., Bartram C.R. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood.* 2011; 118: 2077–84. DOI: 10.1182/blood-2011-03-338707
9. Tallen G., Ratei R., Mann G. et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(14): 2339–47. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1983
10. Bailey L.C., Lange B.J., Rheingold S.R., Bunin N.J. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2008; 9(9): 873–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70229-8
11. Fielding A.K., Richards S.M., Chopra R. et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood.* 2007; 109(3): 944–50. DOI: 10.1182/blood-2006-05-018192
12. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/ucm121597.htm>
13. Berg S.L., Blaney S.M., Devidas M. et al. Phase II study of nelarabine (compound 2506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3376–82. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.426
14. Lambe C.U., Averett D.R., Paff M.T. et al. 2-Amino-6- methoxypurine arabinoside: an agent for T-cell malignancies. *Cancer Research.* 1995; 55: 3352–6.
15. Rodriguez C.O. Jr., Mitchell B.S., Ayres M. et al. Arabinosylguanine is phosphorylated by both cytoplasmic deoxycytidine kinase and mitochondrial deoxyguanosine kinase. *Cancer Res.* 2002; 62: 3100–15.
16. Rodriguez C.O. Jr., Stellrecht C.M., Gandhi V. Mechanisms for T-cell selective cytotoxicity of arabinosylguanine. *Blood.* 2003; 102: 1842–8. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0317
17. DeAngelo D.J., Yu D., Johnson J.L. et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood.* 2007; 109: 5136–42. DOI: 10.1182/blood-2006-11-056754

18. Commander L. A., Seif A.E., Insogna I. G., Rheingold S.R. Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Br J Haematol.* 2010; 150: 345–51. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08236.x.
19. Дьяконова Ю.Ю., Быданов О.И., Попов А.М. и др. Роль неларабина в лечении Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии: обзор литературы и результаты собственных исследований. *Терапевтический архив.* 2018; 7: 38–50.
20. Kurtzberg J., Ernst T.J., Keating M.J. et al. Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 3396–403.
21. Gandhi V., Plunkett W., Weller S. et al. Evaluation of the combination of nelarabine and fludarabine in leukemias: clinical response, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in leukemia cells. *J. Clinical Oncol.* 2001; 19: 2142–52.
22. Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика; 2012: 287–342 с.
23. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика; 2018; 1: 887–959 с.
24. Marks D. I., Rowntree C. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017; 129(9):1134–42. DOI: 10.1182/blood-2017-03-772350
25. Palomero T., Barnes K.C., Real P.J. et al. CUTLL1, a novel human T-cell lymphoma cell line with t(7;9) rearrangement, aberrant NOTCH1 activation and high sensitivity to gammasecretase inhibitors. *Leukemia.* 2006; 20(7): 1279–87.
26. Armstrong F., Brunet de la G. P., Gerby B. et al. NOTCH is a key regulator of human T-cell acute leukemia initiating cell activity. *Blood.* 2009; 113(8): 1730–40. DOI: 10.1182/blood-2008-02-138172
27. Zweidler-McKay P., DeAngelo D.J., Dover D. et al. The safety and activity of BMS-906024, a gamma secretase inhibitor (GSI) with anti-notch activity, in patients with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): initial results of a phase I trial. *Blood.* 2014; 124(21): 968.
28. Papayannidis C., DeAngelo D.J., Stock W. et al. A Phase I study of the novel gamma-secretase inhibitor PF-03084014 in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Blood Cancer J.* 2015; 5: 350. DOI: 10.1038/bcj.2015.80
29. Mamonkin M., Rouce R.H., Tashiro H., Brenner M.K. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies. *Blood.* 2015; 126(8): 983–92. DOI: 10.1182/blood-2015-02-629527
30. Соколов А.Н. Лечение рецидивов и резистентных форм острых лейкозов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
31. Ofra Y., Gansel C., Harlev S. et al. Daratumumab in Combination with Vincristine or Nelarabine As Effective Salvage Therapy for Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia at High Risk of Relapse. *Blood.* 2018; 132: 5206. DOI: 10.1182/blood-2018-99-111258
32. Lonetti A., Cappellini A., Bertina A. et al. Improving nelarabine efficacy in T cell acute lymphoblastic leukemia by targeting aberrant PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *J. Hematol. Oncol.* 2016; 9: 114. DOI: 10.1186/s13045-016-0344-4
33. Rahmat L.T., Nguyen A., Abdulhaq H. et al. Venetoclax in Combination with Decitabine for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Case Rep. Hematol.* 2018; article ID 6092646. DOI: 10.1155/2018/6092646
34. Abaza Y., Kantarjian H.M., Jabbour E.J. et al. Phase II Study of Hyper-CVAD Plus Nelarabine in Previously Untreated Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and T-Lymphoblastic Lymphoma. *Blood.* 2016; 128(22): 177.
35. Peirs S., Frimantas V., Matthijssens F. et al. Targeting BET proteins improves the therapeutic efficacy of BCL-2 inhibition in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2017; 31(10): 2037–204. DOI: 10.1038/leu.2017.10
18. Commander L. A., Seif A.E., Insogna I. G., Rheingold S.R. Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2010; 150: 345–51. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08236.x
19. Dyakonova Y.Y., Bydanov O.I., Popov A.M. et al. The role of nelarabine in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia: literature review and own experience. *Terapevticheskiy arhiv.* 2018; 7: 38–50 [In Russian].
20. Kurtzberg J., Ernst T.J., Keating M.J. et al. Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3396–3403.
21. Gandhi V., Plunkett W., Weller S. et al. Evaluation of the combination of nelarabine and fludarabine in leukemias: clinical response, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in leukemia cells. *J. Clinical Oncol.* 2001; 19: 2142–52.
22. Programs treatment of the blood system diseases. Savchenko V.G. M.: Praktika, 2012. 287–342 [In Russian].
23. Algorithms for diagnosis and protocols for the treatment of the blood system diseases. Savchenko V.G. M.: Praktika, 2018; 1: 887–959 [In Russian].
24. Marks D. I., Rowntree C. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017; 129(9): 1134–42. DOI: 10.1182/blood-2017-03-772350
25. Palomero T., Barnes K.C., Real P.J. et al. CUTLL1, a novel human T-cell lymphoma cell line with t(7;9) rearrangement, aberrant NOTCH1 activation and high sensitivity to gammasecretase inhibitors. *Leukemia.* 2006; 20(7): 1279–87.
26. Armstrong F., Brunet de la G. P., Gerby B. et al. NOTCH is a key regulator of human T-cell acute leukemia initiating cell activity. *Blood.* 2009; 113(8): 1730–40. DOI: 10.1182/blood-2008-02-138172
27. Zweidler-McKay P., DeAngelo D.J., Dover D. et al. The safety and activity of BMS-906024, a gamma secretase inhibitor (GSI) with anti-notch activity, in patients with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): initial results of a phase I trial. *Blood.* 2014; 124(21): 968.
28. Papayannidis C., DeAngelo D.J., Stock W. et al. A Phase I study of the novel gamma-secretase inhibitor PF-03084014 in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Blood Cancer J.* 2015; 5: 350. DOI: 10.1038/bcj.2015.80
29. Mamonkin M., Rouce R.H., Tashiro H., Brenner M.K. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies. *Blood.* 2015; 126(8): 983–92. DOI: 10.1182/blood-2015-02-629527
30. Sokolov A.N. Treatment of acute leukemia refractory and relapses forms. *Avtoferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk / Gematologicheskiiy nauchnyy tsentr. Moskva, 2000. [In Russian].*
31. Ofra Y., Gansel C., Harlev S. et al. Daratumumab in Combination with Vincristine or Nelarabine As Effective Salvage Therapy for Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia at High Risk of Relapse. *Blood.* 2018; 132: 5206. DOI: 10.1182/blood-2018-99-111258.
32. Lonetti A., Cappellini A., Bertina A. et al. Improving nelarabine efficacy in T cell acute lymphoblastic leukemia by targeting aberrant PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *J. Hematol. Oncol.* 2016; 9: 114. DOI: 10.1186/s13045-016-0344-4
33. Rahmat L.T., Nguyen A., Abdulhaq H. et al. Venetoclax in Combination with Decitabine for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Case Rep Hematol.* 2018; 2018: article ID 6092646. DOI: 10.1155/2018/6092646
34. Abaza Y., Kantarjian H.M., Jabbour E.J. et al. Phase II Study of Hyper-CVAD Plus Nelarabine in Previously Untreated Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and T-Lymphoblastic Lymphoma. *Blood.* 2016; 128(22): 177.
35. Peirs S., Frimantas V., Matthijssens F. et al. Targeting BET proteins improves the therapeutic efficacy of BCL-2 inhibition in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2017; 31(10): 2037–204. DOI: 10.1038/leu.2017.10

36. Peirs S., Matthijssens F., Goossens S. et al. ABT-199 mediated inhibition of BCL-2 as a novel therapeutic strategy in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014; 124(25): 3738–47. DOI: 10.1182/blood-2014-05-574566

Информация об авторах

Гаврилина Ольга Александровна*, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-8482>

Котова Екатерина Сергеевна, клинический ординатор отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kotova.e@blood.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: parovichnikova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: verat@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Соколов Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sokolov.a@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1494-7978>

Басхаева Галина Александровна, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: rara4v1s@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

36. Peirs S., Matthijssens F., Goossens S. et al. ABT-199 mediated inhibition of BCL-2 as a novel therapeutic strategy in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014; 124(25): 3738–47. DOI: 10.1182/blood-2014-05-574566

Information about the authors

Olga A. Gavrilina*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas Department with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-8482>

Ekaterina S. Kotova, Clinical Resident, Department for Intensive High-Dose Chemotherapy of Hemoblastoses and Hematopoiesis Depressions with 24-hour and day in-patient facilities, National Research Centre for Hematology, e-mail: kotova.e@blood.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology, e-mail: parovichnikova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive High-Dose Chemotherapy Department for patients with Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology, e-mail: verat@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Andrey N. Sokolov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department for Intensive High-Dose Chemotherapy of Hemoblastoses and Hematopoiesis Depressions with 24-hour and day in-patient facilities, National Research Center for Hematology, e-mail: sokolov.a@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1494-7978>

Galina A. Baskhaeva, Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Hemoblastoses and Hemopoiesis Depression with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: rara4v1s@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

Зарубина Ксения Игоревна, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ksenijazarubina@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2947-6398>

Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kuzmina.l@blood.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Двирник Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением централизованной клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vdvirnyk@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova_t@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: director@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 20.06.2019

Принята к печати: 12.09.2019

Kseniya I. Zarubina, Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Hemoblastoses and Hemopoiesis Depression with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology,
e-mail: ksenijazarubina@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2947-6398>

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy for Hemoblastoses and Hematopoiesis Depressions with a Day In-patient Facility, National Research Center for Hematology,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: kuzmina.l@blood.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology,
e-mail: vdvirnyk@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Research Centre for Hematology,
e-mail: obukhova_t@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the National Research Center for Hematology,
e-mail: director@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Corresponding author

Received 20 Jun 2019

Accepted 12 Sep 2019