

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-463-473>



# ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ Т-ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛИМФОМ ИЗ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Павлова Т.Ю.<sup>1,\*</sup>, Валиев Т.Т.<sup>1,2</sup>, Варфоломеева С.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Несмотря на достигнутые успехи в терапии лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц (ЛБЛ), важной задачей остается улучшение показателей выживаемости в группе больных Т-клеточными лимфобластными лимфомами (Т-ЛБЛ). Группу особого неблагоприятного прогноза составляют больные с рецидивами и рефрактерными формами (Р/Р) Т-ЛБЛ.

**Цель** — обзор литературы, посвященной использованию таргетных и иммунных препаратов, а также клеточных и трансплантационных методов в лечении Р/Р Т-ЛБЛ.

**Основные сведения.** Современная клиническая онкогематология располагает широким арсеналом методов для лечения Р/Р Т-ЛБЛ, включающих интенсивные химиотерапевтические схемы, таргетные, трансплантационные технологии и терапию Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором, но даже их сочетание в настоящее время не позволяет добиться оптимистичных результатов в данной прогностически неблагоприятной группе больных. Возможно, создание таргетных препаратов, направленных на сигнальные пути с участием NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT и MAPK, в сочетании с имеющимися терапевтическими возможностями позволит улучшить показатели выживаемости больных.

**Ключевые слова:** Т-клеточные лимфобластные лимфомы, острый лимфобластный лейкоз, молекулярно-генетический профиль, иммунотерапия, CD7<sup>+</sup> CAR-T-клеточная терапия, дети.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р. Терапия рефрактерных и рецидивирующих Т-лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц у детей и подростков: современное состояние проблемы и перспективы дальнейших исследований. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):463–473. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-463-473>

# TREATMENT OF REFRACTORY AND RECURRENT T-LYMPHOBLASTIC LYMPHOMAS FROM PROGENITOR CELLS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: CURRENT PROBLEM STATE AND FUTURE PERSPECTIVES

Pavlova T.Yu.<sup>1,\*</sup>, Valiev T.T.<sup>1,2</sup>, Varfolomeeva S.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115522, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Despite the successes achieved in the treatment of lymphoblastic lymphomas from progenitor cells (LBL), an important task in improving survival rates in the group of patients with T-cell lymphoblastic lymphomas (T-LBL) remains. The group of special unfavorable prognosis consists of patients with relapses and refractory forms (r/r) of T-LBL.

**Aim:** to present a literature review on the use of targeted and immune drugs, as well as cellular and transplant methods in the treatment of r/r T-LBL.

**Main findings.** Modern clinical onco-hematology has a broad spectrum of methods for the treatment of r/r T-LBL, including intensive chemotherapy, targeted, transplant and CAR-T technologies, but even a combination of these methods, currently, does not make it possible to achieve optimistic results in this prognostically unfavorable group of patients. It is possible that the creation of targeted drugs focused on signaling pathways (NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT and MAPK) with modern therapeutic potential could improve patient survival rates.

**Keywords:** T-cell lymphoblastic lymphomas, acute lymphoblastic leukemia, molecular genetic profile, immunotherapy, CD7<sup>+</sup>CAR-T-cell therapy, children

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

**Financial disclosure:** the study had no financial support.

**For citation:** Pavlova T.Yu., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R. Treatment of refractory and recurrent T-lymphoblastic lymphomas from progenitor cells in children and adolescents: current problem state and future perspectives. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(4):463–473 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-463-473>

## Введение

Т-клеточные острые лимфобластные лейкозы (Т-ОЛЛ) и Т-клеточные лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) являются агрессивными гематологическими злокачественными новообразованиями. Согласно классификации ВОЗ 2022 г. [1], они объединены в одну группу неоплазий из клеток — предшественниц лимфопоэза. Учитывая, что эти заболевания морфоиммунологически представляют собой однородную опухоль, основным дифференциально-диагностическим критерием является степень вовлечения костного мозга в опухолевый процесс. Диагноз ЛБЛ устанавливают в случаях, когда процесс ограничен экстрамедуллярным поражением, при этом отсутствует или минимально поражен костный мозг (менее 25% бластных

клеток). При бластной инфильтрации костного мозга более 25% устанавливают диагноз ОЛЛ [1].

Т-ОЛЛ встречается реже, чем В-клеточный ОЛЛ (В-ОЛЛ), и составляет примерно 15% всех случаев ОЛЛ у детей. Данное заболевание чаще возникает у подростков, с преобладанием лиц мужского пола. Среди ОЛЛ у взрослых Т-ОЛЛ составляет около 25%. В отличие от ОЛЛ, при ЛБЛ распределение на иммунологические варианты иное: Т-ЛБЛ — 80% и В-ЛБЛ — 20% [2].

Европейская группа по изучению иммунологических характеристик лейкозов (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias, EGIL) разработала принципы иммунофенотипирования

при лейкозах. Критерии EGIL (табл. 1) для проточной цитометрической диагностики ОЛЛ были опубликованы в 1995 г. и обновлены Европейским институтом по изучению лейкемии [3, 4]. Международная группа по диагностике лейкозов у детей Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)-FLOW опубликовала совместно с Итальянской ассоциацией детской гематологии и онкологии рекомендации по иммунофенотипированию методом проточной цитометрии для всех иммуновариантов, включая ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественниц и билинейного ОЛЛ [5]. Эти рекомендации также используют для диагностики ЛБЛ.

В последние годы опубликованы работы, в которых проанализированы иммунофенотипические характеристики и профили экспрессии генов при Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ [7]. Показано, что Т-ЛБЛ возникает из лимфоидных клеток более поздних этапов дифференцировки (чаще кортикальных тимоцитов), что объясняет высокую частоту поражения лимфатических узлов средостения. В связи с процессами перестройки Т-клеточного рецептора, в норме происходящими при Т-клеточной дифференцировке, гены Т-клеточного рецептора предрасположены к рекомбинации с генами, участвующими в развитии тимоцитов, посредством хромосомных транслокаций. Распространенность этих транслокаций в детской популяции больных Т-ЛБЛ точно неизвестна. Большинство цитогенетических аномалий, о которых сообщается при Т-ОЛЛ, также идентифицировано при Т-ЛБЛ [8, 9]. Однако есть и различия, поскольку при Т-ЛБЛ наблюдается гиперэкспрессия S1P1 и ICAM1, что не характерно для Т-ОЛЛ [10]. Данная особенность может предопределять отсутствие тотальной бластной метаплазии костного мозга при Т-ЛБЛ.

Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям, удалось выделить основные этапы патогенеза, от-

ветственные за патологическое развитие бластной популяции клеток. К ним относят нарушения регуляции факторов транскрипции, генов-онкосупрессоров, изменения сигнального пути NOTCH. В настоящее время известно о влиянии на исход заболевания экспрессии генов, включая *NOTCH1* и *FBXW7*. Обнаружение данных генов и их сочетаний свидетельствует о благоприятном прогнозе Т-ЛБЛ и хорошем ответе на лечение [11, 12]. В ретроспективном анализе когорты педиатрических больных Т-ЛБЛ показано, что потеря гетерозиготности в 6q14–24 (LOH6q) статистически значимо связана с неблагоприятным исходом и повышенным риском рецидива Т-ЛБЛ. Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила  $86 \pm 3\%$  при отсутствии aberrаций в LOH6q и  $27 \pm 9\%$  у больных с LOH6q-перестройками ( $p < 0,0001$ ) [13–15].

В настоящее время стандартом терапии ЛБЛ независимо от иммунологического варианта считаются протоколы лечения ОЛЛ. Одними из принятых программ для детей и молодых взрослых являются протоколы «ALL IC-BFM 2002/2009», использование которых показало наилучшие результаты общей выживаемости (ОВ), бессобытийной выживаемости (БСВ) и БРВ (более 80%) по сравнению с программами противоопухолевого лечения «LSA2-L2», «POG 8704», «СНОР/COMP-like» (СССГ-99) [16].

Проведение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) значительно не улучшило показатели выживаемости больных с впервые установленным диагнозом Т-ОЛЛ/Т-ЛБЛ. На основании анализа данных российского многоцентрового исследования 3-летняя БРВ при выполнении ауто-ТГСК в первой полной ремиссии при Т-ОЛЛ составила 62%, тогда как при проведении только химиотерапии — 81% ( $p = 0,3422$ ), при Т-ЛБЛ — 67 и 79% соответственно ( $p = 0,59$ ) [17].

**Таблица 1.** Иммунологические варианты Т-ОЛЛ/Т-ЛБЛ в соответствии с современными классификационными критериями  
**Table 1.** Immunological variants of T-ALL/T-LBL according to modern classification criteria

Иммуновариант <i>Immunovariant</i>	Иммунофенотипические характеристики в соответствии с EGIL-критериями [4] <i>Immunophenotypic characteristics by EGIL criteria [4]</i>	Иммунофенотипические характеристики в соответствии с критериями ВОЗ (2008) [6] <i>Immunophenotypic characteristics by WHO criteria [6]</i>
Про-Т (Т-I) <i>Pro-T (T-I)</i>	CD7 <sup>+</sup>	CD34 <sup>+/−</sup> , CD7 <sup>++</sup> , cyCD3 <sup>+</sup> , sCD3 <sup>−</sup> , CD4 <sup>−</sup> , CD8 <sup>−</sup> , CD1α <sup>−</sup> , CD5 <sup>+/−</sup> , Myel <sup>+/−</sup> , HLA-DR <sup>−</sup>
Пре-Т (Т-II) <i>Pre-T (T-II)</i>	CD2 <sup>+</sup> и/или CD5 <sup>+</sup> и/или CD8 <sup>+</sup> <i>CD2<sup>+</sup> and/or CD5<sup>+</sup> and/or CD8<sup>+</sup></i>	CD34 <sup>−</sup> , CD7 <sup>++</sup> , cyCD3 <sup>+</sup> , sCD3 <sup>−</sup> , CD2 <sup>+</sup> , CD5 <sup>+</sup> , CD1α <sup>+/−</sup> , CD10 <sup>±</sup> , CD5 <sup>±</sup> , CD4 <sup>−</sup> , CD8 <sup>−</sup> , Myel <sup>+/−</sup> , HLA-DR <sup>−</sup>
Кортикальный (Т-III) <i>Cortical (T-III)</i>	CD1α <sup>+</sup>	CD34 <sup>−</sup> , CD7 <sup>++</sup> , cyCD3 <sup>+</sup> , sCD3 <sup>−</sup> , CD2 <sup>+</sup> , CD5 <sup>±</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD1α <sup>+</sup> , Myel <sup>+/−</sup> , CD10 <sup>±</sup> , HLA-DR <sup>−</sup>
Зрелый-Т (Т-IV) <i>Mature-T (T-IV)</i>	sCD3 <sup>+</sup> CD1α <sup>−</sup>	CD34 <sup>−</sup> , CD7 <sup>++</sup> , cyCD3 <sup>+</sup> , CD2 <sup>+</sup> , sCD3 <sup>+/−</sup> , CD5 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> или CD8 <sup>+</sup> , CD1α <sup>+/−</sup> , Myel <sup>−</sup> , HLA-DR <sup>−</sup> CD34 <sup>−</sup> , CD7 <sup>++</sup> , cyCD3 <sup>+</sup> , CD2 <sup>+</sup> , sCD3 <sup>+/−</sup> , CD5 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> or CD8 <sup>+</sup> , CD1α <sup>+/−</sup> , Myel <sup>−</sup> , HLA-DR <sup>−</sup>
TCR α/β <sup>+</sup> Т-ОЛЛ	TCR α/β <sup>+</sup>	-
TCR γ/δ <sup>+</sup> Т-ОЛЛ	TCR γ/δ <sup>+</sup>	-

Несмотря на удовлетворительные показатели выживаемости больных Т-ЛБЛ, результаты лечения больных с рефрактерным и рецидивирующим течением (Р/Р) Т-ЛБЛ остаются крайне невысокими (менее 10%) [18]. По своей интенсивности современные программы терапии достигли предела терапевтических возможностей, в связи с чем поиск новых методов противоопухолевого воздействия является актуальной задачей.

Цель данного обзора литературы — представить данные об эффективности терапии больных Р/Р Т-ЛБЛ с использованием новых препаратов (иммунотерапия, ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей), трансплантационных и клеточных технологий.

## Материалы и методы

Для анализа данных выполнен поиск результатов опубликованных исследований, описывающих подходы к лечению больных с Р/Р Т-ОЛЛ/ЛБЛ среди детей, подростков и молодых взрослых. Поиск публикаций проводили за период с 1994 по 2024 г. в электронных базах PubMed, Medline, eLibrary среди англоязычной и русскоязычной литературы с использованием следующих ключевых слов: «T-cell lymphoblastic lymphomas, acute lymphoblastic leukemia, molecular genetic profile, immunotherapy, CD7<sup>+</sup>CAR-T-cell therapy, minimal disseminated disease, *NOTCH1/FBXW7*».

## Новые подходы к терапии Т-ЛБЛ

Неларабин был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США на основе результатов исследования II фазы у детей и взрослых больных с Р/Р Т-ОЛЛ/ЛБЛ [19]. Полная ремиссия была достигнута у 5 из 39 педиатрических больных. В работе О. А. Гаврилиной и соавт. [20] 10 больным с рефрактерным течением Т-ОЛЛ (возраст 19–41 год) проводили противоопухолевую терапию с включением неларабина в дозе 650 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с этопозидом и циклофосфамидом. У 6 (60%) из 10 больных была достигнута полная (цитологическая и иммунологическая) ремиссия, а в дальнейшем проведены высокодозная химиотерапия и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако у 3 больных в течение года после алло-ТГСК развился рецидив заболевания. При анализе данных об использовании неларабина как в монорежиме, так и в составе многокомпонентной противоопухолевой терапии (в комбинации с флударабином, этопозидом, циклофосфамидом), было установлено, что подобные схемы показали свою эффективность для достижения полной ремиссии на этапе «мостиковой терапии» перед алло-ТГСК. Однолетняя ОВ у больных с Р/Р Т-ЛБЛ, получивших неларабин в качестве «мостиковой терапии» перед алло-ТГСК, составила 58%, но при более длительном периоде наблюдения этот показатель уменьшился до 20%. Одной из опций, направленной на повышение показателей выживаемости, может

стать модификация режимов кондиционирования. Для этого необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований [21].

В настоящее время усилия исследователей направлены на увеличение показателей выживаемости путем модификации и интенсификации терапии с использованием новых препаратов: иммунотерапии, ингибиторов внутриклеточных сигнальных путей (NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT и MAPK), влияющих на регуляцию клеточного цикла в группе больных с неблагоприятным прогнозом.

С. Delgado-Martin и соавт. [22] опубликовали доклинические данные об ингибировании пути JAK/STAT с помощью руксолитиниба, который может преодолеть внутреннюю глюкокортикостероидную (ГКС) резистентность опухолевых клеток у больных Т-ОЛЛ. ГКС-резистентность потенцирует гиперактивацию сигнального пути PI3K/AKT/mTOR и мутации гена *IKZF1*, что отмечено при лейкомогенезе. Одним из индукторов ГКС-резистентности является интерлейкин-7. Добавление клинически доступного ингибитора JAK1/2 — руксолитиниба или ингибитора JAK3 позволяет преодолеть резистентность к ГКС и интерлейкин-7-зависимую резистентность к дексаметазону.

У части больных Т-ОЛЛ отмечается экспрессия CD38, что открывает возможности применения даратумумаба — моноклонального антитела к CD38. В открытом исследовании I фазы терапевтической комбинации даратумумаба и венетоклакса + курс SAGE [23] были включены 16 больных с Р/Р Т-ЛБЛ/ОЛЛ (8 — ЛБЛ, 8 — ОЛЛ). Средний возраст больных составил 30 (15–72) лет. У 11 (68,7%) больных рецидив был отмечен после ранее проведенной ауто-/алло-ТГСК. Для достижения второй ремиссии использовали схему: даратумумаб в дозе 12 мг/кг в 0-й день, венетоклак в дозе 100 мг перорально в первые 7 дней, акларубицин в дозе 7,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 7-й дни, цитарабин в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в дни с 1-го по 7-й, этопозид в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 7-й дни (цикл 28 дней с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 150 мкг подкожно). У 10 больных был проведен 1 курс терапии, а у 6 — 2 курса. У 6 больных была достигнута полная ремиссия после одного курса химиотерапии. У 3 больных была достигнута полная ремиссия после 2 курсов химиотерапии. Частота полного ответа составила 56,25% (n = 9). В настоящее время проводятся клинические исследования по изучению эффективности даратумумаба в сочетании с химиотерапией (NCT03384654), иммуноконъюгата против CD30 — брентуксимаба ведотина (NCT03264131, NCT02588651, NCT03113500), ингибитора PI3K — дувелисиба в комбинации с ингибитором гистондеацетилазы (HDACi), ингибитора mTOR — эверолимуса в комбинации с химиотерапией (NCT03328104) [24].

Еще одной потенциальной мишенью для таргетных препаратов при Т-ОЛЛ/ЛБЛ является PIM1 — се-

рин/треонинкиназа, участвующая в регуляции клеточного цикла, транскрипции и апоптозе. Показано, что PIM1 обладает онкогенной активностью при Т-клеточных лимфобластных новообразованиях. Активация PIM1 происходит путем редких транслокаций, управляемых Т-клеточным рецептором (T-cell receptor, TCR). Ингибиторы рап-PIM киназы представляют собой новый класс лекарственных препаратов, которые могут оказаться потенциально эффективными в клинических исследованиях у больных Т-ЛБЛ и экспрессией PIM1 [25].

По мере изучения антигенного спектра при Т- и В-ОЛЛ/ЛБЛ оказалось, что в ряде случаев определяется экспрессия CD52. Алемтузумаб представляет собой генно-инженерное гуманизированное IgG1 kappa-моноклональное антитело, специфически связывающееся с гликопротеином CD52, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов. При использовании алемтузумаба у 13 больных (возраст от 3 до 20 лет) с рецидивами Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ полная ремиссия была получена только у 1 (8%) больного [26].

В исследовании W. Zheng и соавт. [27] у 13 (38%) из 34 больных Т-ОЛЛ определялась экспрессия CD30, что позволило предположить потенциальную эффективность применения анти-CD30 моноклонального антитела брентуксимаба ведотина для лечения Р/Р Т-ОЛЛ/ЛБЛ.

При использовании венетоклакса, ингибитора антиапоптотического белка В-клеточной лимфомы-2 (BCL-2), была установлена его эффективность в терапии острого миелоидного лейкоза [28]. В исследовании SAYA 6 больных с Р/Р Т-ЛБЛ получили венетоклак в сочетании с терапией, подобной таковой при лечении ОЛЛ, у 5 больных был достигнут противоопухолевый ответ и у 3 из ответивших больных сохранялась ремиссия при медиане наблюдения 8,4 мес. У 1 из 6 больных отмечено дальнейшее рефрактерное течение Т-ЛБЛ [29]. Комбинация венетоклакса и навитоклакса (ингибитор не только BCL-2, но и белков BCL-X<sub>L</sub> и BCL-w) с химиотерапией была эффективной в исследовании I фазы (NCT03181126) у детей и взрослых больных с Р/Р ОЛЛ/ЛБЛ — частота полных ответов составила 60% [30]. В настоящее время в нескольких доклинических исследованиях оценивается антилейкемический эффект венетоклакса в комбинации с гипометилирующими агентами (децитабином или азациитидином), в них показаны обнадеживающие результаты терапии Р/Р Т-ОЛЛ/ЛБЛ этими препаратами [31–33].

## Роль минимальной диссеминированной болезни как прогностического маркера при ЛБЛ

Выявление минимальной остаточной болезни (МОБ) является одним из важнейших критериев для стратификации по группам риска и выбора оптимальной терапевтической стратегии у больных ОЛЛ. Для неходж-

кинских лимфом был введен термин «минимальная диссеминированная болезнь», который определяет минимальную популяцию опухолевых клеток, находящихся за пределами возможностей светооптического уровня диагностики. Минимальная диссеминированная болезнь (МДБ) наряду с позитронно-эмиссионной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, была включена в 2015 г. в качестве критерия международной педиатрической системы стадирования неходжкинских лимфом (IPNHLSS). [34]. Данная система позволяет точно оценить экстранодальную диссеминацию опухолевого процесса при помощи передовых методов диагностики и визуализации (использование позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией и МДБ). Чувствительные и специфичные методики, используемые для мониторинга МОБ при ОЛЛ, включая полимеразную цепную реакцию, а также проточный цитометрический анализ с использованием панели аберрантных маркеров для выявления опухолевой популяции, могут быть использованы для выявления субмикроскопической диссеминированной болезни в крови или костном мозге при ЛБЛ, их чувствительность составила 0,01% [35, 36].

Группа COG (Childrens Oncology Group) представила результаты исследования «COG AALL1231», в которое были включены 209 детей и подростков с впервые установленным диагнозом Т-ЛБЛ. У 86 (41%) больных проводили оценку МОБ методом проточной цитометрии. Больные с МОБ <0,1% (n = 75) имели более высокий показатель БСВ по сравнению с больными, у которых МОБ составила >0,1% (n = 11) (89,0% против 63,6% соответственно, p = 0,025). Показатели ОВ составили 88,9 и 72,7% соответственно, p = 0,15 [37].

В международном протоколе «LBL 2018» в стратифицирующие критерии групп риска больных Т-ЛБЛ были включены результаты исследования мутационного статуса *NOTCH1/FBXW7* (N/F) как молекулярного субстрата МДБ. Целью данного исследования являлось определение прогностической роли МДБ у детей с Т-ЛБЛ. Наличие мутации N/F было проанализировано у 58 больных. Четырехлетняя выживаемость без прогрессии составила 57% для больных с I–III стадиями и значением МДБ ≥ 3% и 80% для больных с МДБ ниже порогового значения 3% (p = 0,068). Эти результаты свидетельствуют, что мутационный статус N/F имеет важное прогностическое значение и позволяет выявить больных с неблагоприятным течением заболевания, которым показана интенсификация терапии за счет включения молекулярнонаправленных препаратов и/или трансплантационных/клеточных технологий [38].

## Результаты терапии Р/Р форм Т-ЛБЛ

По данным немецкой группы ВФМ [39], рецидивы при ЛБЛ развиваются в 10% случаев, а результаты лечения Р/Р Т-ЛБЛ остаются неудовлетворительными.

ОВ составила от 10 до 30%. При анализе результатов лечения Р/Р ЛБЛ оказалось, что повторная ремиссия была достигнута у 15 из 34 больных. У 13 из них в качестве консолидации ремиссии провели алло-ТГСК (5 больных живы, у 6 развился второй рецидив и 2 умерли от посттрансплантационных осложнений), 2 — ауто-ТГСК (оба умерли от прогрессии заболевания) [40]. По данным международных исследований Center for International Blood and Marrow Transplant Research® (CIBMTR), БСВ среди больных с Р/Р ЛБЛ после алло-ТГСК составляет 40%, тогда как после ауто-ТГСК — лишь 4% [41]. Японская группа по лечению лейкозов и лимфом у детей сообщила о 48 (18%) случаях Р/Р из 260 больных ЛБЛ, зарегистрированных в период с 1996 по 2004 гг. [42].

Исследовательские группы SFCE и EORTC представили данные о результатах лечения 23 больных с Р/Р ЛБЛ (18 больных с Т-ЛБЛ): 8-летняя ОВ у больных с Р/Р Т-ЛБЛ составила 8,7% [43]. Кроме того, результаты анализа большой когорты больных с рецидивами неходжкинских лимфом включали 177 случаев Р/Р Т-ЛБЛ, 8-летняя ОВ которых составила  $27 \pm 3\%$ . Исходы были хуже у больных с III стадией заболевания на момент первичной диагностики [39].

### Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором, нацеленная на CD7-позитивные клетки

За последние несколько лет Т-клетки, модифицированные геном лентивирусного химерного антигенного рецептора (*Chimeric antigen receptor*, CAR), изучали в различных клинических исследованиях. CAR Т-клеточная терапия позволила достичь ответа на лечение у более чем 90% больных Р/Р В-клеточными лимфомами [44–47], что стало основой для продолжения исследований данного метода лечения при Т-клеточных опухолях. Одной из потенциальных мишеней для CAR Т-клеточной терапии при Т-ОЛЛ/ЛБЛ может стать антиген CD7, который представляет собой поверхностный белок Т-клеток, играющий важную роль во взаимодействии Т- и В-клеток на ранних этапах лимфопоэза. CD7 появляется на ранних стадиях развития Т-клеток (до перестройки Т-клеточного рецептора) и сохраняется до поздних стадий Т-клеточного лимфопоэза. Тем не менее разработка и клиническое использование CAR Т-клеток, направленных против CD7-позитивных Т-клеточных опухолей, приведет к гибели неопухолевых Т-клеток, результатом чего может стать жизнеугрожающая Т-клеточная аплазия [48, 49]. С другой стороны, нормальные Т-клетки организма больного могут вызывать гибель CD7<sup>+</sup>CAR Т-клеток. Исходя из этого ведутся разработки CD7<sup>+</sup>CAR Т-клеток, которые устойчивы к Т-клеточному «братоубийству» и функциональны после повторного введения антигена. Ранее было показано, что удаление альфа-цепи Т-клеточного

рецептора при одновременной трансдукции тех же CAR Т-клеток, нацеленных на CD7, приводит к эффективному уничтожению именно злокачественных Т-клеток [50].

В предыдущих исследованиях иммунотоксины на основе CD7-специфичных нанотел проявляли выраженную цитолитическую активность в отношении клеточных линий CD7<sup>+</sup> Т-ОЛЛ *in vitro* [51, 52]. Разработка гуманизированной молекулы CAR, полученной из наночастиц анти-CD7, несущей костимулирующие домены ICOS, 4-1BB и CD3z, может стать безопасной и инновационной адоптивной иммунотерапией CD7-позитивных гематологических злокачественных новообразований. В открытое клиническое исследование I фазы NCT04004637 [53] были включены больные Р/Р CD7<sup>+</sup> Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которые получали инфузию аутологичных CD7<sup>+</sup>CAR Т-клеток. Стратегия предотвращения «братоубийства» была разработана с использованием тандемного нанотела CD7 VHH6 в сочетании с пептидом эндоплазматического ретикулума/аппарата Гольджи для внутриклеточного закрепления молекул CD7. На доклинической фазе созданные таким образом CD7<sup>+</sup>CAR Т-клетки не разрушали здоровые Т-клетки организма больного и проявляли мощную цитолитическую активность, значительно замедляя лейкемогенез и увеличивая среднюю выживаемость мышей. В рамках клинического исследования частота полных ремиссий составила 87,5% (7/8) через 3 мес. после инфузии CAR Т-клеток. У 1 больного Т-ОЛЛ была достигнута полная иммунологическая ремиссия, а у 1 больного Т-ЛБЛ — полный ответ, который сохранялся более 12 мес. У 5 (62,5%) из 8 больных в дальнейшем был зафиксирован рецидив заболевания. У 87,5% больных наблюдался синдром высвобождения цитокинов 1-й или 2-й степени без Т-клеточной гипоплазии или какой-либо неврологической токсичности. Средняя концентрация CAR-Т-клеток через 12 недель после инфузии составила 857,2 клеток/мкл и оставалась обнаруживаемой до 270 дней [54–56]. Однако среди тех больных, которые достигли полного ответа, у 4 впоследствии произошел рецидив, из них у 3 больных на клетках опухоли сохранялась экспрессия CD7<sup>+</sup>, и у 1 CD7 не определялся.

Среди наиболее частых побочных явлений CAR-Т-клеточной терапии отмечают неврологическую токсичность и «цитокиновый шторм». Данные осложнения являются потенциально опасными для жизни. Сохраняется риск развития Т-клеточной аплазии при терапии CD7<sup>+</sup>CAR Т, но примерно 9% нормальных Т-клеток являются CD7-негативными, и они, наряду с введенными CD7<sup>+</sup>CAR-Т клетками, сохраняющими эндогенный комплекс CD3/TCR, могут совместно восстанавливать клеточное звено иммунной системы [57]. В исследовании I фазы (NCT04572308) применялись CD7<sup>+</sup> CAR-Т-клетки (NS7CAR) у больных с Р/Р Т-клеточными опухолями. У 19 из 20 больных с Р/Р

Т-ОЛЛ/ЛБЛ (Т-ЛБЛ  $n = 6$ ) был достигнут полный ответ. 14 больных после проведенной алло-ТГСК оставались в полной ремиссии (медиана наблюдения составила 143 дня) [58].

Таким образом, в настоящее время для улучшения результатов лечения впервые диагностированных Т-ЛБЛ разрабатываются более чувствительные критерии, особое место среди которых занимает МДБ. Но даже несмотря на риск-адаптированную терапию, имеющиеся возможности молекулярнонаправленной терапии, частота рецидивов при Т-ЛБЛ составляет 10%. Используемые режимы терапии второй линии включают протоколы группы ВФМ, разработанные для лечения рецидивов ОЛЛ (многокомпонентные протоколы с включением высокодозного метотрексата, циклофосфида/ифосфида, этопозида, L-аспарагиназы, винкристина, доксорубицина, цитарабина) и схемы, в состав которых входят неларабин, флударабин и этопозид.

Результаты лечения Р/Р Т-ЛБЛ остаются неудовлетворительными, и для улучшения показателей выжи-

ваемости данной прогностически неблагоприятной группы больных продолжают фундаментальные исследования, направленные на определение ключевых этапов лимфомагенеза, основных сигнальных путей (NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT и MAPK), играющих пусковую роль при Т-ЛБЛ. Уточнение прогностического значения молекулярных событий, отмеченных при Р/Р Т-ЛБЛ, критериев МДБ, наряду с ответом на проводимое лечение, помогут сформировать концепцию терапии Р/Р Т-ЛБЛ, центральное место в которой должна занимать химиотерапия в сочетании с таргетными препаратами, дополняющими и помогающими наиболее полно воздействовать на опухоль-модифицированный молекулярно-иммунологический ландшафт Т-ЛБЛ. Обязательным этапом консолидации полученной второй ремиссии при Р/Р Т-ЛБЛ является алло-ТГСК. Многообещающим методом при Р/Р Т-ЛБЛ является CD7<sup>+</sup>CAR-T клеточная терапия, но саму технологию и получаемый клеточный продукт еще предстоит отработать в крупных клинических исследованиях.

## Литература

1. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7): 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Oschlies I., Burkhardt B., Chassagne-Clement C., et al. Diagnosis and immunophenotype of 188 pediatric lymphoblastic lymphomas treated within a randomized prospective trial: experiences and preliminary recommendations from the European childhood lymphoma pathology panel. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(6): 836–44. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318213e90e.
3. Béné M.C., Nebe T., Bettelheim P., et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*. 2011; 25(4): 567–74. DOI: 10.1038/leu.2010.312.
4. Béné 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(10): 1783–6.
5. Dworzak M.N., Buldini B., Gaipa G., et al. International-BFM-FLOW-network. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018; 94(1): 82–93. DOI: 10.1002/cyto.b.21518.
6. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): 937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
7. Temple W.C., Mueller S., Hermiston M.L., et al. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2023; 36(1): 101449. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101449.
8. Lones, M.A., Heerema, N.A., Le Beau, et al. (2007) Chromosome abnormalities in advanced stage lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from CCG-E08. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 172: 1–11.
9. Basso K., Mussolin L., Lettieri A., et al. T-cell lymphoblastic lymphoma shows differences and similarities with T-cell acute lymphoblastic leukemia by genomic

## References

1. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7): 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Oschlies I., Burkhardt B., Chassagne-Clement C., et al. Diagnosis and immunophenotype of 188 pediatric lymphoblastic lymphomas treated within a randomized prospective trial: experiences and preliminary recommendations from the European childhood lymphoma pathology panel. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(6): 836–44. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318213e90e.
3. Béné M.C., Nebe T., Bettelheim P., et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*. 2011; 25(4): 567–74. DOI: 10.1038/leu.2010.312.
4. Béné 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(10): 1783–6.
5. Dworzak M.N., Buldini B., Gaipa G., et al. International-BFM-FLOW-network. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018; 94(1): 82–93. DOI: 10.1002/cyto.b.21518.
6. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): 937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
7. Temple W.C., Mueller S., Hermiston M.L., et al. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2023; 36(1): 101449. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101449.
8. Lones, M.A., Heerema, N.A., Le Beau, et al. (2007) Chromosome abnormalities in advanced stage lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from CCG-E08. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 172: 1–11.
9. Basso K., Mussolin L., Lettieri A., et al. T-cell lymphoblastic lymphoma shows differences and similarities with T-cell acute lymphoblastic leukemia by genomic

- and gene expression analyses. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2011; 50: 1063–75.
10. Feng H., Stachura D.L., White R.M., et al. T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, S1P1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell*. 2010; 18(4): 353–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.009.
11. Callens C., Baleyrier F., Lengline E., et al. Clinical impact of NOTCH1 and/or FBXW7 mutations, FLASH deletion, and TCR status in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16): 1966–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7661.
12. Ben A.R., Asnafi V., Leguay T., et al. Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric-inspired intensified therapy of adult T-ALL reveals the favorable outcome of NOTCH1/FBXW7 mutations, but not of low ERG/BAALC expression: a GRAALL study. *Blood*. 2011; 118(19): 5099–107. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334219.
13. Burkhardt B., Bruch J., Zimmermann M., et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14-q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2006; 20(8): 1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275.
14. Burkhardt B., Moericke A., Klapper W., et al. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(3): 451–61. DOI: 10.1080/10428190701824551.
15. Veltri G., Lovisa F., Cortese G., et al. Phosphoproteomic Analysis Reveals a Different Proteomic Profile in Pediatric Patients With T-Cell Lymphoblastic Lymphoma or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol*. 2022; 12: 913487. DOI: 10.3389/fonc.2022.913487.
16. Burkhardt B., Hermiston M.L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019; 185(6): 1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793.
17. Алешина О.А., Гальцева И.В., Котова Е.С. и др. Результаты терапии острых Т-лимфобластных лейкозов/лимфом: данные многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016. *Онкогематология*. 2023; 18(1): 20–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30.
18. Schmidt E., Burkhardt B. Lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 30(6): 484–508. DOI: 10.3109/08880018.2013.789574.
19. Cohen M.H., Johnson J.R., Justice R., et al. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Oncologist*. 2008; 13(6): 709–14. DOI: 10.1634/theoncologist.2006-0017.
20. Гаврилина О.А., Котова Е.С., Паровичникова Е.Н. и др. Применение неларабина у взрослых больных с рефрактерным течением / рецидивом острого Т-лимфобластного лейкоза / лимфомы: опыт одного центра. *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(4): 382–95. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-382-395.
21. Candoni A., Lazzarotto D., Ferrara F., et al. Nelarabine as salvage therapy and bridge to allogeneic stem cell transplant in 118 adult patients with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. A CAMPUS ALL study. *Am J Hematol*. 2020; 95(12): 1466–72. DOI: 10.1002/ajh.25957.
22. Delgado-Martin C., Meyer L.K., Huang B.J., et al. JAK/STAT pathway inhibition overcomes IL7-induced glucocorticoid resistance in a subset of human T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Leukemia*. 2017; 31(12): 2568–76. DOI: 10.1038/leu.2017.136.
23. Hui Shi, Kai Hu. Daratumumab-Primed Venetoclax Combined with Cage for Refractory/Relapsed T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Patients: Single-Arm, Open-Label, Phase I Study. *Blood*. 2022; 140(Suppl. 1): 9480–1. DOI: 10.1182/blood-2022-165210.
- and gene expression analyses. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2011; 50: 1063–75.
10. Feng H., Stachura D.L., White R.M., et al. T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, S1P1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell*. 2010; 18(4): 353–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.009.
11. Callens C., Baleyrier F., Lengline E., et al. Clinical impact of NOTCH1 and/or FBXW7 mutations, FLASH deletion, and TCR status in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16): 1966–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7661.
12. Ben A.R., Asnafi V., Leguay T., et al. Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric-inspired intensified therapy of adult T-ALL reveals the favorable outcome of NOTCH1/FBXW7 mutations, but not of low ERG/BAALC expression: a GRAALL study. *Blood*. 2011; 118(19): 5099–107. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334219.
13. Burkhardt B., Bruch J., Zimmermann M., et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14-q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2006; 20(8): 1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275.
14. Burkhardt B., Moericke A., Klapper W., et al. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(3): 451–61. DOI: 10.1080/10428190701824551.
15. Veltri G., Lovisa F., Cortese G., et al. Phosphoproteomic Analysis Reveals a Different Proteomic Profile in Pediatric Patients With T-Cell Lymphoblastic Lymphoma or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol*. 2022; 12: 913487. DOI: 10.3389/fonc.2022.913487.
16. Burkhardt B., Hermiston M.L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019; 185(6): 1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793.
17. Aleshina O.A., Galitseva I.V., Kotova E.S., et al. Treatment outcomes for acute T-lymphoblastic leukemias/lymphomas: data from the ALL-2016 multicenter prospective randomized trial. *Onkogematologiya*. 2023; 18(1): 20–30 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30.
18. Schmidt E., Burkhardt B. Lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 30(6): 484–508. DOI: 10.3109/08880018.2013.789574.
19. Cohen M.H., Johnson J.R., Justice R., et al. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Oncologist*. 2008; 13(6): 709–14. DOI: 10.1634/theoncologist.2006-0017.
20. Gavrilina O.A., Kotova E.S., Parovichnikova E.N., et al. Nelarabine treatment in adult patients with refractory/relapsed T-cell acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma: experience of a single centre. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2019; 64(4): 382–95 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-382-395.
21. Candoni A., Lazzarotto D., Ferrara F., et al. Nelarabine as salvage therapy and bridge to allogeneic stem cell transplant in 118 adult patients with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. A CAMPUS ALL study. *Am J Hematol*. 2020; 95(12): 1466–72. DOI: 10.1002/ajh.25957.
22. Delgado-Martin C., Meyer L.K., Huang B.J., et al. JAK/STAT pathway inhibition overcomes IL7-induced glucocorticoid resistance in a subset of human T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Leukemia*. 2017; 31(12): 2568–76. DOI: 10.1038/leu.2017.136.
23. Hui Shi, Kai Hu. Daratumumab-Primed Venetoclax Combined with Cage for Refractory/Relapsed T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Patients: Single-Arm, Open-Label, Phase I Study. *Blood*. 2022; 140(Suppl. 1): 9480–1. DOI: 10.1182/blood-2022-165210.

24. Polgárová K., Otáhal P., Šálek C., et al. Chimeric Antigen Receptor Based Cellular Therapy for Treatment Of T-Cell Malignancies. *Front Oncol.* 2022; 12: 876758. DOI: 10.3389/fonc.2022.876758.
25. De Smedt R., Peirs S., Morscio J., et al. Pre-clinical evaluation of second generation PIM inhibitors for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Haematologica.* 2019; 104(1): e17–20. DOI: 10.3324/haematol.2018.199257.
26. Angiolillo A.L., Yu A.L., Reaman G., et al. A phase II study of Campath-1H in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(6): 978–83. DOI: 10.1002/pbc.22209.
27. Zheng W., Medeiros L.J., Young K.H., et al. CD30 expression in acute lymphoblastic leukemia as assessed by flow cytometry analysis. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(3): 624–7. DOI: 10.3109/10428194.2013.820293.
28. DiNardo C.D., Lachowicz C.A., Takahashi K., et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2021; 39(25): 2768–78. DOI: 10.1200/JCO.20.03736.
29. Gibson A., Trabal A., McCall D., et al. Venetoclax for Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021; 14(1): 150. DOI: 10.3390/cancers14010150.
30. Pullarkat V.A., Lacayo N.J., Jabbour E., et al. Venetoclax and Navitoclax in Combination with Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancer Discov.* 2021; 11(6): 1440–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1465.
31. 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: 6092646. DOI: 10.1155/2018/6092646.
32. Farhadfar N., Li Y., May W.S., et al. Venetoclax and Decitabine for Treatment of Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report and Review of Literature. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 2021; 14: 246–51. DOI: 10.1016/j.hemonc.2019.10.002.
33. Zappone E., Cencini E., Defina M., et al. Venetoclax in Association with Decitabine as Effective Bridge to Transplant in a Case of Relapsed Early T-Cell Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Case Rep.* 2020; 8: 2000–2. DOI: 10.1002/ccr3.3041.
34. Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R., et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18): 2112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7203.
35. Campana D. Monitoring minimal residual disease in pediatric hematologic malignancies. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007; 5(11): 876–7, 915.
36. Stark B., Avigad S., Luria D., et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52(1): 20–5. DOI: 10.1002/pbc.21823.
37. Hayashi R.J., Hermiston M.L., Teachey D., et al. MRD at the End of Induction and EFS in T-cell Lymphoblastic Lymphoma: Children's Oncology Group Trial AALL1231. *Blood.* 2024. DOI: 10.1182/blood.2023021184.
38. Lovisa F., Galligani I., Varotto E., et al. Prognostic Role of Minimal Disseminated Disease and *NOTCH1/FBXW7* Mutational Status in Children with Lymphoblastic Lymphoma: The AIEOP Experience. *Diagnostics.* 2021; 11(9): 1594. DOI: 10.3390/diagnostics11091594.
39. Burkhardt B., Taj M., Garnier N., et al. Treatment and Outcome Analysis of 639 Relapsed Non-Hodgkin Lymphomas in Children and Adolescents and Result-
24. Polgárová K., Otáhal P., Šálek C., et al. Chimeric Antigen Receptor Based Cellular Therapy for Treatment Of T-Cell Malignancies. *Front Oncol.* 2022; 12: 876758. DOI: 10.3389/fonc.2022.876758.
25. De Smedt R., Peirs S., Morscio J., et al. Pre-clinical evaluation of second generation PIM inhibitors for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Haematologica.* 2019; 104(1): e17–20. DOI: 10.3324/haematol.2018.199257.
26. Angiolillo A.L., Yu A.L., Reaman G., et al. A phase II study of Campath-1H in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(6): 978–83. DOI: 10.1002/pbc.22209.
27. Zheng W., Medeiros L.J., Young K.H., et al. CD30 expression in acute lymphoblastic leukemia as assessed by flow cytometry analysis. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(3): 624–7. DOI: 10.3109/10428194.2013.820293.
28. DiNardo C.D., Lachowicz C.A., Takahashi K., et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2021; 39(25): 2768–78. DOI: 10.1200/JCO.20.03736.
29. Gibson A., Trabal A., McCall D., et al. Venetoclax for Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021; 14(1): 150. DOI: 10.3390/cancers14010150.
30. Pullarkat V.A., Lacayo N.J., Jabbour E., et al. Venetoclax and Navitoclax in Combination with Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Cancer Discov.* 2021; 11(6): 1440–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1465.
31. 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: 6092646. DOI: 10.1155/2018/6092646.
32. Farhadfar N., Li Y., May W.S., et al. Venetoclax and Decitabine for Treatment of Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report and Review of Literature. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 2021; 14: 246–51. DOI: 10.1016/j.hemonc.2019.10.002.
33. Zappone E., Cencini E., Defina M., et al. Venetoclax in Association with Decitabine as Effective Bridge to Transplant in a Case of Relapsed Early T-Cell Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Case Rep.* 2020; 8: 2000–2. DOI: 10.1002/ccr3.3041.
34. Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R., et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18): 2112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7203.
35. Campana D. Monitoring minimal residual disease in pediatric hematologic malignancies. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007; 5(11): 876–7, 915.
36. Stark B., Avigad S., Luria D., et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52(1): 20–5. DOI: 10.1002/pbc.21823.
37. Hayashi R.J., Hermiston M.L., Teachey D., et al. MRD at the End of Induction and EFS in T-cell Lymphoblastic Lymphoma: Children's Oncology Group Trial AALL1231. *Blood.* 2024. DOI: 10.1182/blood.2023021184.
38. Lovisa F., Galligani I., Varotto E., et al. Prognostic Role of Minimal Disseminated Disease and *NOTCH1/FBXW7* Mutational Status in Children with Lymphoblastic Lymphoma: The AIEOP Experience. *Diagnostics.* 2021; 11(9): 1594. DOI: 10.3390/diagnostics11091594.
39. Burkhardt B., Taj M., Garnier N., et al. Treatment and Outcome Analysis of 639 Relapsed Non-Hodgkin Lymphomas in Children and Adolescents and Result-

- ing Treatment Recommendations. *Cancers*. 2021; 13(9): 2075. DOI: 10.3390/cancers13092075.
40. Burkhardt B., Reiter A., Landmann E., et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Muenster group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(20): 3363–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367.
41. Gross T.G., Hale G.A., He W., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(2): 223–30. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.09.021.
42. Mitsui T., Mori T., Fujita N., et al. Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(5): 591–5. DOI: 10.1002/pbc.21941.
43. Michaux K., Bergeron C., Gandemer V., et al. SFCE and the EORTC children leukemia group. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63(7): 1214–21. DOI: 10.1002/pbc.25990.
44. Jacoby E., Shahani S.A., Shah N.N. Updates on CAR T-cell therapy in B-cell malignancies. *Immunol Rev*. 2019; 290(1): 39–59. DOI: 10.1111/imr.12774.
45. Raje N., Berdeja J., Lin Y., et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380(18): 1726–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226.
46. Sánchez-Martínez D., Baroni M.L., Gutierrez-Agüera F., et al. Fratricide-resistant CD1a-specific CAR T cells for the treatment of cortical T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019; 133(21): 2291–304. DOI: 10.1182/blood-2018-10-882944.
47. Tong C., Zhang Y., Liu Y., et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma. *Blood*. 2020; 136(14): 1632–44. DOI: 10.1182/blood.2020005278.
48. Mamonkin M., Rouce R.H., Tashiro H., et al. 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.
49. Maciocia P.M., Wawrzyniecka P.A., Philip B., et al. Targeting the T cell receptor  $\beta$ -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies. *Nat Med*. 2017; 23(12): 1416–23. DOI: 10.1038/nm.4444.
50. Cooper M.L., Choi J., Staser K., et al. An “off-the-shelf” fratricide-resistant CAR-T for the treatment of T cell hematologic malignancies. *Leukemia*. 2018; 32(9): 1970–83. DOI: 10.1038/s41375-018-0065-5.
51. Tang J., Li J., Zhu X., et al. Novel CD7-specific nanobody-based immunotoxins potently enhanced apoptosis of CD7-positive malignant cells. *Oncotarget*. 2016; 7(23): 34070–83. DOI: 10.18632/oncotarget.8710.
52. Yu Y., Li J., Zhu X., et al. Humanized CD7 nanobody-based immunotoxins exhibit promising anti-T-cell acute lymphoblastic leukemia potential. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 1969–83. DOI: 10.2147/IJN.S127575.
53. Zhang M., Chen D., Fu X., et al. Autologous Nanobody-Derived Fratricide-Resistant CD7-CAR T-cell Therapy for Patients with Relapsed and Refractory T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2022; 28(13): 2830–843. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4097.
54. Maciocia P.M., Wawrzyniecka P.A., Philip B., et al. Targeting the T cell receptor  $\beta$ -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies. *Nat Med*. 2017; 23(12): 1416–23. DOI: 10.1038/nm.4444.
55. Feng J., Xu H., Cinquina A., et al. Treatment of Aggressive T Cell Lymphoblastic Lymphoma/leukemia Using Anti-CD5 CAR T Cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2021; 17(2): 652–61. DOI: 10.1007/s12015-020-10092-9.
- ing Treatment Recommendations. *Cancers*. 2021; 13(9): 2075. DOI: 10.3390/cancers13092075.
40. Burkhardt B., Reiter A., Landmann E., et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Muenster group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(20): 3363–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367.
41. Gross T.G., Hale G.A., He W., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(2): 223–30. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.09.021.
42. Mitsui T., Mori T., Fujita N., et al. Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(5): 591–5. DOI: 10.1002/pbc.21941.
43. Michaux K., Bergeron C., Gandemer V., et al. SFCE and the EORTC children leukemia group. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63(7): 1214–21. DOI: 10.1002/pbc.25990.
44. Jacoby E., Shahani S.A., Shah N.N. Updates on CAR T-cell therapy in B-cell malignancies. *Immunol Rev*. 2019; 290(1): 39–59. DOI: 10.1111/imr.12774.
45. Raje N., Berdeja J., Lin Y., et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019; 380(18): 1726–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226.
46. Sánchez-Martínez D., Baroni M.L., Gutierrez-Agüera F., et al. Fratricide-resistant CD1a-specific CAR T cells for the treatment of cortical T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019; 133(21): 2291–304. DOI: 10.1182/blood-2018-10-882944.
47. Tong C., Zhang Y., Liu Y., et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma. *Blood*. 2020; 136(14): 1632–44. DOI: 10.1182/blood.2020005278.
48. Mamonkin M., Rouce R.H., Tashiro H., et al. 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.
49. Maciocia P.M., Wawrzyniecka P.A., Philip B., et al. Targeting the T cell receptor  $\beta$ -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies. *Nat Med*. 2017; 23(12): 1416–23. DOI: 10.1038/nm.4444.
50. Cooper M.L., Choi J., Staser K., et al. An “off-the-shelf” fratricide-resistant CAR-T for the treatment of T cell hematologic malignancies. *Leukemia*. 2018; 32(9): 1970–83. DOI: 10.1038/s41375-018-0065-5.
51. Tang J., Li J., Zhu X., et al. Novel CD7-specific nanobody-based immunotoxins potently enhanced apoptosis of CD7-positive malignant cells. *Oncotarget*. 2016; 7(23): 34070–83. DOI: 10.18632/oncotarget.8710.
52. Yu Y., Li J., Zhu X., et al. Humanized CD7 nanobody-based immunotoxins exhibit promising anti-T-cell acute lymphoblastic leukemia potential. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 1969–83. DOI: 10.2147/IJN.S127575.
53. Zhang M., Chen D., Fu X., et al. Autologous Nanobody-Derived Fratricide-Resistant CD7-CAR T-cell Therapy for Patients with Relapsed and Refractory T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2022; 28(13): 2830–843. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4097.
54. Maciocia P.M., Wawrzyniecka P.A., Philip B., et al. Targeting the T cell receptor  $\beta$ -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies. *Nat Med*. 2017; 23(12): 1416–23. DOI: 10.1038/nm.4444.
55. Feng J., Xu H., Cinquina A., et al. Treatment of Aggressive T Cell Lymphoblastic Lymphoma/leukemia Using Anti-CD5 CAR T Cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2021; 17(2): 652–61. DOI: 10.1007/s12015-020-10092-9.

56. Xie L., Ma L., Liu S., et al. Chimeric antigen receptor T cells targeting CD7 in a child with high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int Immunopharmacol.* 2021; 96: 107731. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107731.
57. Reinhold U., Abken H., Kukul S., et al. CD7- T cells represent a subset of normal human blood lymphocytes. *J Immunol.* 1993; 150(5): 2081–9.
58. Lu P., Liu Y., Yang J., et al. Naturally selected CD7 CAR-T therapy without genetic manipulations for T-ALL/LBL: first-in-human phase 1 clinical trial. *Blood.* 2022; 140(4): 321–34. DOI: 10.1182/blood.2021014498.

### Информация об авторах

**Павлова Татьяна Юрьевна\***, гематолог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: md.pavlovaty@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

**Валиев Тимур Теймуразович**, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры детской онкологии имени акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: timurvaliev@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

#### \* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 04.09.2024  
Принята к печати: 14.10.2024

56. Xie L., Ma L., Liu S., et al. Chimeric antigen receptor T cells targeting CD7 in a child with high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int Immunopharmacol.* 2021; 96: 107731. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107731.
57. Reinhold U., Abken H., Kukul S., et al. CD7- T cells represent a subset of normal human blood lymphocytes. *J Immunol.* 1993; 150(5): 2081–9.
58. Lu P., Liu Y., Yang J., et al. Naturally selected CD7 CAR-T therapy without genetic manipulations for T-ALL/LBL: first-in-human phase 1 clinical trial. *Blood.* 2022; 140(4): 321–34. DOI: 10.1182/blood.2021014498.

### Information about the authors

**Tatyana Y. Pavlova\***, Hematologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Hemoblastosis Chemotherapy) No. 1, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: md.pavlovaty@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

**Timur T. Valiev**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No1, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin; Professor of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov, Russian Medical Academy of Postgraduate Education,  
e-mail: timurvaliev@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Svetlana R. Varfolomeeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

#### \* Corresponding author

Received 04 Sep 2024  
Accepted 14 Oct 2024