

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30



# Результаты терапии острых Т-лимфобластных лейкозов/лимфом: данные многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016

О.А. Алешина<sup>1</sup>, И.В. Гальцева<sup>1</sup>, Е.С. Котова<sup>1</sup>, Г.А. Исинова<sup>1</sup>, Т.Н. Обухова<sup>1</sup>, В.Н. Двирнык<sup>1</sup>, А.Б. Судариков<sup>1</sup>, М.Е. Гришунина<sup>2</sup>, О.С. Самойлова<sup>2</sup>, К.Д. Капранов<sup>3</sup>, В.А. Лапин<sup>4</sup>, С.Н. Бондаренко<sup>5</sup>, Е.С. Фокина<sup>6</sup>, Н.В. Минаева<sup>6</sup>, Т.С. Константинова<sup>7</sup>, Ю.В. Свешникова<sup>7</sup>, Е.Е. Зинина<sup>8</sup>, А.С. Антипова<sup>9</sup>, О.Ю. Баранова<sup>9</sup>, Е.А. Борисенкова<sup>10</sup>, Ю.О. Давыдова<sup>1</sup>, Н.М. Капранов<sup>1</sup>, С.М. Куликов<sup>1</sup>, Ю.А. Чабаева<sup>1</sup>, В.В. Троицкая<sup>1</sup>, Е.Н. Паровичникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Родионова, 190;

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

<sup>4</sup>ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»; Россия, 150062 Ярославль, ул. Яковлевская, 7;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>6</sup>ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, Красноармейская, 72;

<sup>7</sup>ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»; Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;

<sup>8</sup>БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; Россия, 628408 Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2;

<sup>9</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>10</sup>ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница»; Россия, 248007 Калуга, ул. Вишневого, 1

**Контакты:** Ольга Александровна Алешина [dr.gavrilina@mail.ru](mailto:dr.gavrilina@mail.ru)

**Введение.** За последнее десятилетие были достигнуты значимые успехи в лечении острых Т-лимфобластных лейкозов (Т-ОЛЛ) и Т-лимфобластных лимфом (Т-ЛБЛ), в том числе за счет выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). На основании анализа полученных данных российского многоцентрового исследования ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov NCT01193933) было показано, что выполнение аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ улучшает долгосрочные результаты лечения. Однако исследование было нерандомизированным и необходимость выполнения ауто-ТГСК в клинической практике требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования** – оценка значения ауто-ТГСК у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в рамках многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov NCT03462095).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 109 взрослых больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ (соотношение мужчин и женщин 82:27). Медиана возраста составила 31 (18–52) год. Диагноз Т-ОЛЛ был установлен у 88 (81 %) больных, Т-ЛБЛ – у 21 (19 %). Лечение всем больным проводили по протоколу ОЛЛ-2016. С помощью веб-платформы по завершении индукционной терапии (+70-й день) все больные Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которые достигли клинико-гематологическую ремиссию заболевания, были рандомизированы на ветвь ауто-ТГСК или проведение только химиотерапии (ХТ). Централизованный мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) в образцах костного мозга выполняли методом многоцветной проточной цитометрии в контрольные точки исследования по протоколу ОЛЛ-2016. Статистический анализ проводили с использованием SAS 9.4.

**Результаты.** Рандомизированы 87 больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ: на ветвь ауто-ТГСК ( $n = 44$ ) и ветвь ХТ ( $n = 43$ ). В дальнейший анализ были включены 25 больных, которым выполнена ауто-ТГСК, и 36 больных, получающих только ХТ. Трехлетняя безрецидивная выживаемость при Т-ОЛЛ составила 62 % (ауто-ТГСК) против 81 % (ХТ) ( $p = 0,3422$ ), при Т-ЛБЛ – 67 % (ауто-ТГСК) против 79 % (ХТ) ( $p = 0,59$ ). Персистенция МОБ на +70-й день терапии по протоколу ОЛЛ-2016 была выявлена у 40 % (ауто-ТГСК) и у 67 % (ХТ) больных ( $p = 0,057$ ). При многофакторном анализе было определено, что Т-ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР) и МОБ-положительный статус после окончания II фазы индукции являются основными факторами риска рецидива при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

**Заключение.** Выполнение ауто-ТГСК у больных как Т-ОЛЛ, так и Т-ЛБЛ, а также с персистенцией МОБ на +70-й день по протоколу ОЛЛ-2016 не улучшило долгосрочных результатов. Актуальной является разработка новых программ лечения больных с персистенцией МОБ, а также ЕТР-вариантом Т-ОЛЛ.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, лимфобластная лимфома, минимальная остаточная болезнь, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** 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

## Treatment outcomes for acute T-lymphoblastic leukemias/lymphomas: data from the ALL-2016 multicenter prospective randomized trial

O.A. Aleshina<sup>1</sup>, I.V. Galtseva<sup>1</sup>, E.S. Kotova<sup>1</sup>, G.I. Isinova<sup>1</sup>, T.N. Obukhova<sup>1</sup>, V.N. Dvirnik<sup>1</sup>, A.B. Sudarikov<sup>1</sup>, M.E. Grishunina<sup>2</sup>, O.S. Samoilova<sup>2</sup>, K.D. Kaplanov<sup>3</sup>, V.A. Lapin<sup>4</sup>, S.N. Bondarenko<sup>5</sup>, E.S. Fokina<sup>6</sup>, N.V. Minaeva<sup>6</sup>, T.S. Konstantinova<sup>7</sup>, Yu.V. Sveshnikova<sup>7</sup>, E.E. Zinina<sup>8</sup>, A.S. Antipova<sup>9</sup>, O.Yu. Baranova<sup>9</sup>, E.A. Borisenkova<sup>10</sup>, Yu.O. Davydova<sup>1</sup>, N.M. Kapranov<sup>1</sup>, S.M. Kulikov<sup>1</sup>, Yu.A. Chabaeva<sup>1</sup>, V.V. Troitskaya<sup>1</sup>, E.N. Parovichnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

<sup>2</sup>I.I. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital; 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;

<sup>3</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>4</sup>Regional Clinical Hospital; 7 Yakovlevskaya St., Yaroslavl 150062, Russia;

<sup>5</sup>I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>6</sup>Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia;

<sup>7</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia;

<sup>8</sup>Surgut Regional Clinical Hospital; Build. 2, 24 Energetikov St., Surgut 628408, Russia;

<sup>9</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>10</sup>Kaluga Regional Clinical Hospital; 1 Vishnevskogo St., Kaluga 248007, Russia

**Contacts:** Olga Aleksandrovna Aleshina [dr.gavrilina@mail.ru](mailto:dr.gavrilina@mail.ru)

**Background.** The effectiveness of therapy for acute T-lymphoblastic leukemia (T-ALL) and T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL) has significantly improved over the past decades, including through the implementation of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The Russian multicenter ALL-2009 study (ClinicalTrials.gov NCT01193933) showed that performing autologous HSCT (auto-HSCT) in patients with T-ALL/LBL improves long-term results. However, the study was non-randomized and the need for auto-HSCT in clinical practice requires careful study.

**Aim.** To assess the significance of auto-HSCT in patients with T-ALL/LBL in the framework of ALL-2016 multicenter, prospective, randomized study (ClinicalTrials.gov NCT03462095).

**Materials and methods.** The study included 109 adult patients with T-ALL/LBL (m:f 82:27). Median age was 31 (18–52) years. T-ALL was diagnosed in 88 (81 %) patients, T-LBL in 21 (19 %) patients. All patients are treated according to the ALL-2016 protocol. Using the web platform, upon completion of induction therapy (+70 days), all T-ALL/LBL patients who achieved clinical and hematological remission were randomized to the auto-HSCT arm or chemotherapy alone (CT). Centralized monitoring of minimal residual disease (MRD) in bone marrow samples was performed by multicolor flow cytometry at the control points according to the ALL-2016 protocol. Statistical analysis was performed using SAS 9.4.

**Results.** 87 patients with T-ALL/LBL were randomized: 44 to the auto-HSCT arm and 43 to the CT arm. Further analysis included 25 patients who underwent auto-HSCT and 36 patients receiving only CT. Three-year relapse-free survival in T-ALL is estimated at 62 % (auto-HSCT) vs. 81 % (CT) ( $p = 0.3422$ ), and in T-LBL – 67 % (auto-HSCT) vs. 79 % (CT) ( $p = 0.59$ ). MRD persistence on the +70<sup>th</sup> day of therapy according to the ALL-2016 protocol was determined in 40 % of patients (auto-HSCT) and in 67 % (CT) ( $p = 0.057$ ). In a multivariate analysis, it was determined that T-ALL from early T-cell precursor (ETP-variant) and MRD persistence after the end of II phase induction are the main risk factors for relapse in the treatment according to the ALL-2016 protocol.

**Conclusion.** Performing auto-HSCT both in patients with T-ALL and T-LBL, and with MRD persistence on day +70 according to the ALL-2016 protocol did not improve long-term results. The development of new programs for the treatment of patients with MRD persistence, as well as the ETP variant of T-ALL, is of current interest.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma, minimal residual disease, hematopoietic stem cell transplantation

**For citation:** Aleshina O.A., Galtseva 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 = Oncohematology 2023;18(1):20–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30

## Введение

Острые Т-лимфобластные лейкозы (Т-ОЛЛ) и Т-клеточные лимфобластные лимфомы (Т-ЛБЛ) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2008, 2017, 2022 гг.) объединены в одну группу злокачественных новообразований из клеток-предшественников лимфатической ткани [1–3]. Среди всех острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) взрослых Т-ОЛЛ/ЛБЛ составляют 25–30 % [1–3].

Эффективность терапии этой группы заболеваний за последние десятилетия значимо улучшилась. Применение программ лечения с включением высоких доз метотрексата и цитарабина, а также выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволили достоверно чаще достигать долгосрочных стойких ремиссий [4]. В исследовании N. Dhédin и соавт. было показано, что у взрослых больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которым проводили только стандартную химиотерапию (ХТ), показатель 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) составил 32 % [5]. Включение высоких доз метотрексата (до 5 г/м<sup>2</sup>) и выполнение алло-ТГСК у этой группы больных позволили значимо увеличить 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) до 61–68 % [6–9]. Однако крайне высокая токсичность этих программ не позволила достичь сопоставимых результатов при их применении в клинической практике, в том числе в российских региональных центрах [10, 11]. Опубликованные данные нескольких проспективных рандомизированных исследований продемонстрировали отсутствие значимого улучшения долгосрочных показателей при выполнении трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ [8, 12–15].

Российской исследовательской группой по лечению ОЛЛ у взрослых (RALL) были предложены иные принципы терапии взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ. В рамках многоцентрового исследования ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov NCT01193933) лечение этой группы больных проводили по протоколу ОЛЛ-2009 [16]. В отличие от других химиотерапевтических программ принципы протокола ОЛЛ-2009 основаны на непрерывности лечения и модификации доз цитостатических препаратов [16–18] и деэскалации химиотерапевтического воздействия: на этапе индукции ремиссии уменьшение количества введений антрациклиновых антибиотиков с 4 до 3, циклофосфида с 2 до 1, цитарабиновых блоков с 4 до 2, на этапе консолидации – отсутствие миелоаблативных комбинаций химиопрепаратов. Постоянное химиотерапевтическое воздействие при лечении по протоколу ОЛЛ-2009 осуществимо за счет возможности ротации этапов лечения после достижения полной ремиссии (ПР), смещения введения препаратов в зависимости от состояния больного, но при условии сохранения общего объема цитостатической нагрузки. Только 2 из 5 консолидаций протокола ОЛЛ-2009 включают высокие дозы цито-

статиков: консолидация IV – метотрексат (1,5 г/м<sup>2</sup> 24-часовое введение) и консолидация V – цитарабин (2 г/м<sup>2</sup>). Кроме этого, для больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ внедрен этап поздней высокодозной консолидации – ауто-ТГСК после выполнения немиелоаблативного режима кондиционирования по программе ВЕАМ. Далее всем больным в течение 2 лет проводили поддерживающую терапию. Выполнение алло-ТГСК в 1-й ПР было рекомендовано больным ОЛЛ с транслокациями t(4;11)(q21;q23) и t(1;19)(q23;p13.3) и при инициальном лейкоцитозе более 100 × 10<sup>9</sup>/л у больных Т-ОЛЛ, но при наличии у них полностью совместимого сиблинга (6 % среди всех Т-ОЛЛ/ЛБЛ) [16].

В исследование ОЛЛ-2009 были включены 125 взрослых больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в возрасте 15–55 лет. Ауто-ТГСК была выполнена у 42 (34 %) больных, из них с диагнозом Т-ЛБЛ – у 14 (33 %). Исследователями было продемонстрировано, что у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ выполнение ауто-ТГСК значимо улучшает долгосрочные результаты лечения [19]. У группы больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которым была реализована ауто-ТГСК, 9-летняя БРВ составила 91 %, в отличие от группы больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которым проводили только ХТ, – 58 % ( $p = 0,0009$ ). Однако при анализе основных характеристик этих 2 групп больных выявлены достоверные различия: больные, которым выполнили ауто-ТГСК, по сравнению с больными, которые получали ХТ, были достоверно моложе (24 (15–50) года против 29 (17–49) лет;  $p = 0,079$ ) и чаще лечение им проводили в федеральном, а не в региональном центре (71 % против 31 %;  $p < 0,0001$ ) [19].

Анализ долгосрочных результатов лечения по протоколу ОЛЛ-2009 позволил RALL разработать новый протокол лечения больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ и, соответственно, инициировать новое многоцентровое проспективное клиническое исследование ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov NCT03462095), преимуществом которого являлось включение рандомизации для больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ [20].

**Цель исследования** – оценка значения ауто-ТГСК у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в рамках многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov NCT03462095).

## Материалы и методы

**Дизайн исследования и диагностика.** В исследование были включены больные в возрасте от 18 до 55 лет с подтвержденным диагнозом Т-ОЛЛ при количестве бластных клеток в костном мозге >25 % или Т-ЛБЛ – при <25 %. При наличии экспрессии опухолевыми клетками цитоплазматического CD3 (cyCD3) был подтвержден Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Выделение иммунологических вариантов Т-ОЛЛ/ЛБЛ определяли согласно классификации Европейской рабочей группы по изучению ОЛЛ взрослых (European Working Group for Adult ALL, EWALL) [21]: 1) про-Т (Т-I) = cyCD3<sup>+</sup>; CD7<sup>+</sup>; 2) пре-Т (Т-II) = cyCD3<sup>+</sup>; CD7<sup>+</sup>; CD2<sup>+</sup> и/или

CD5<sup>+</sup>; 3) тимический (кортикальный) Т (Т-III) =  $cyCD3^+$ ; CD7<sup>+</sup>; CD5<sup>+</sup>; CD2<sup>+</sup>; CD1a<sup>+</sup>; 4) зрелый Т (Т-IV) = поверхностный CD3<sup>+</sup> (sCD3<sup>+</sup>); CD7<sup>+</sup>; CD5<sup>+</sup>; CD1a<sup>-</sup>; 5) ЕТР (ранние клетки-предшественники) = CD7<sup>+</sup>; CD1a<sup>-</sup>; CD8<sup>-</sup>; CD5<sup>+/-</sup> (менее 75 %) и наличие экспрессии на бластных клетках одного или более из следующих маркеров: CD34<sup>+</sup>, CD117<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD13<sup>+</sup>, CD33<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>, CD65<sup>+</sup>. Также в исследование были включены больные Т-ОЛЛ/ЛБЛ, у которых предшествующая терапия глюкокортикостероидами (преднизолон) составила не более 7 дней. Необходимо отметить, что беременность (13–40 нед) не была критерием исключения. Мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) методом многоцветной проточной цитометрии проводили централизованно в НМИЦ гематологии (далее – координационный центр). После подписания информированного добровольного согласия все больные получали терапию по протоколу ОЛЛ-2016 [16].

По сравнению с протоколом ОЛЛ-2009 в ОЛЛ-2016 были внесены изменения: 1) уменьшение числа участвующих в исследовании центров до 11, которые рекрутировали не менее 5–6 больных в год; 2) вместо высокодозных консолидаций IV и V, включающих метотрексат (1,5 г/м<sup>2</sup> 24-часовое введение) и цитарабин (2 г/м<sup>2</sup>) соответственно, были введены два 4-недельных этапа – консолидации IV и V, при которых не использовали импульсные высокодозные схемы, а сохранили принцип непрерывного низкодозного воздействия; 3) L-аспарагиназу вводили в установленные протоколом дни в течение 1 года лечения; 4) увеличено количество спинномозговых пункций с интратекальным введением ХТ на этапе консолидации; 5) рандомизация больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ после достижения ПР по окончании II фазы индукции на 2 ветви: продолжение лечения по протоколу и облучение средостения, если размер остаточного образования превышал 3 см, и ауто-ТГСК как дополнительный этап перед поддерживающей терапией (приблизительно на сроке 4–5 мес после достижения ПР, при этом заготовку гемопоэтических стволовых клеток осуществляли после консолидации III); 6) централизованная оценка МОБ методом многоцветной проточной цитометрии на +70, +133, +190-й дни по протоколу ОЛЛ-2016, а для больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которые были рандомизированы на ауто-ТГСК, определяли МОБ-статус перед ауто-ТГСК; 7) показания к выполнению алло-ТГСК: наличие транслокации t(4;11) и другие вовлечения гена *KMT2A*, подтвержденный синдром Ниймегена, длительная персистенция МОБ после +133-го дня и далее.

Исследование по определению МОБ выполняли в образцах костного мозга больных с помощью многоцветной проточной цитометрии при одновременном применении 2 подходов: лейкоз-ассоциированный иммунофенотип и метод «пустых мест». Панель включала определение экспрессии следующих антигенов: sCD3, cyCD3, CD7, CD5, CD4, CD8, CD99, CD45,

CD34, CD56, CD2. Положительное заключение о наличии МОБ делали при обнаружении популяции, состоящей не менее чем из 20 событий с aberrантной экспрессией исследованных антигенов [22]. Анализ был выполнен на 6-цветном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, США), а с 2020 г. – с помощью 13-цветного Cytoflex (Beckman Coulter, КНР).

Алло-ТГСК от полностью совместимого родственного или неродственного донора при Т-ОЛЛ была выполнена у 10 (9 %) больных группы очень высокого риска рецидива: у 2 больных с MLL-лейкемией, у 2 – с синдромом Ниймегена, у 6 – с персистенцией МОБ на +133-й день и далее. В исследование включены 4 беременные женщины, которые были на II–III триместрах беременности (26, 28, 31, 38-я недели). У 1 беременной диагноз Т-ОЛЛ был диагностирован на 38-й неделе, роды были самостоятельными и после этого было начато лечение по протоколу ОЛЛ-2016. Остальным беременным была проведена предфаза и I фаза индукции с исключением введения метотрексата (интратекально) и L-аспарагиназы до родоразрешения путем кесарева сечения на сроках 32, 34 и 36 нед соответственно. У всех беременных родились здоровые недоношенные дети.

Все больные, включенные в исследование ОЛЛ-2016, были внесены в электронную базу после подписания информированного согласия. С помощью веб-платформы больные с диагнозом Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которые достигли клинико-гематологическую ремиссию заболевания, были рандомизированы после завершения II фазы индукции на ветвь ауто-ТГСК или проведение только ХТ. На ветвь ауто-ТГСК рандомизированы 44 больных, на ветвь ХТ – 43. Предтрансплантационное кондиционирование перед ауто-ТГСК выполняли по схеме CEAM (CCNU (ломустин), этопозид, цитарабин и мелфалан). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом координационного центра. Все больные, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Все процедуры проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT03462095).

**Больные.** С 1 декабря 2016 г. по 1 мая 2022 г. в многоцентровое проспективное рандомизированное исследование ОЛЛ-2016 были включены 267 больных из 10 городов России (11 центров, в том числе 4 федеральных). Диагноз Т-ОЛЛ/ЛБЛ был установлен у 109 (41 %) больных.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводили с использованием SAS 9.4 (процедуры LIFETEST, PHREG). Субъектные переменные сравнивали с использованием  $\chi^2$ -критерия и t-теста Стьюдента на неоднородность. Оценку Каплана–Майера применяли для анализа выживаемости и логарифмического рангового критерия для сравнения групп.

Первичными конечными точками были БРВ и ОВ. Цензурирование проводили по дате последнего контакта,

или отказа от терапии, или завершения лечения по протоколу. БРВ определяли как интервал от ПР до рецидива, смерти или последнего контакта. ОВ рассчитывали как интервал от включения больного в исследование и до смерти, последнего контакта или прекращения терапии по протоколу (отказ, снятие по решению врача). Больные Т-ОЛЛ/ЛБЛ, отказывавшиеся от терапии во время исследования ( $n = 4$ ), были цензурированы на момент отказа.

Сравнение результатов рандомизированного исследования у больных, достигших ПР и получивших или не получивших ауто-ТГСК, выполняли с помощью ландмарк-анализа. В качестве ландмарка выбран средний интервал от ПР до ауто-ТГСК, который составил 7 мес. Ландмарк-анализ выполнен в зависимости от рандомизации по группам, а также дополнительно – по факту проведения и непроведения ауто-ТГСК, (те, кто не рандомизирован на ауто-ТГСК, и те, кому ее не выполнили из-за отказа или других причин).

Рандомизация больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ с помощью веб-платформы остановлена в феврале 2022 г. после получения предварительных результатов рандомизированного исследования. Реципиенты алло-ТГСК ( $n = 10$ ) были цензурированы на дату выполнения трансплантации.

Одно- и многовариантный анализы включали возраст (<30 лет против >30 лет), пол, иммунологический вариант (ЕТР, Т-I/II, Т-III, Т-IV), количество лейкоцитов (< $100 \times 10^9/\text{л}$  против > $100 \times 10^9/\text{л}$ ), количество бластных клеток в костном мозге (<25 % против >25 %), активность лактатдегидрогеназы (<2N против >2N), поражение центральной нервной системы (да/нет), группа цитогенетического риска (нормальный кариотип по сравнению с цитогенетическими aberrациями), интервал до достижения ПР (после предфазы/I фазы индукции/II фазы индукции), ауто-ТГСК (да/нет) и место лечения (координационный центр по сравнению с другими).

Дата последнего внесения информации в базу на веб-платформе – 1 мая 2022 г. Медиана наблюдения для больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ составила 32 (1–65) мес.

### Результаты

В исследование были включены 109 больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ (82 (75 %) мужчины и 27 (25 %) женщин). Медиана возраста составила 31 (18–52) год. Основные клинико-лабораторные характеристики больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ представлены в табл. 1. Среди всех больных только у 21 (19 %) был установлен диагноз Т-ЛБЛ. Алло-ТГСК была выполнена 10 больным группы высокого риска. Ауто-ТГСК включена в план лечения у 25 больных. Медиана времени выполнения ауто-ТГСК от момента достижения ПР составила 7 (5–9) мес.

У 98 (90 %) из 109 больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ была достигнута ПР. У 3 (3 %) больных констатировано рефрактерное течение заболевания после окончания

II фазы индукции. Ранняя летальность составила 7 % ( $n = 8$ ). Результаты индукционной терапии в зависимости от иммунологического варианта Т-ОЛЛ/ЛБЛ представлены в табл. 2. Отмечено, что больные с ЕТР-вариантом Т-ОЛЛ чаще, чем в других группах, достигали ПР только после II фазы индукции и ни один из них не достиг ремиссии после предфазы.

Пятилетняя ОВ составила 68 % для всей группы больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ ( $n = 109$ ), 5-летняя БРВ ( $n = 92$ ) – 71 %. При этом 5-летняя ОВ была достоверно выше в группе Т-ЛБЛ и составила 92 % против 64 % в группе Т-ОЛЛ ( $p = 0,0416$ ). Не получено различий в 5-летней БРВ в группах Т-ЛБЛ и Т-ОЛЛ – 75 и 64 % соответственно ( $p = 0,4541$ ).

**Оценка МОБ у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ при применении протокола ОЛЛ-2016.** МОБ-отрицательный статус по окончании индукционной терапии (+70-й день по протоколу) был подтвержден у 74 % (65 из 88) больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Персистенция МОБ на +133-й день была выявлена у 9 % (7 из 75) и у 8 % (5 из 61) больных по окончании консолидации. Все больные с МОБ-положительным статусом были рассмотрены в качестве кандидатов для выполнения алло-ТГСК после проведения терапии, направленной на быструю редукцию остаточного лейкоэмического клона (венетоклакс, децитабин или продолжение ХТ при условии уменьшения показателя значения МОБ в динамике). Получены достоверные различия в долгосрочных результатах при оценке 3-летней БРВ в группах с персистенцией МОБ и отсутствием МОБ во всех контрольных точках исследования: +70-й день протокола – 35 % ( $n = 22$ ) против 79 % ( $n = 61$ ) ( $p = 0,0022$ ); +133-й день протокола – 25 % ( $n = 7$ ) против 74 % ( $n = 66$ ) ( $p = 0,0183$ ); +190-й день протокола – 33 % ( $n = 5$ ) против 85 % ( $n = 55$ ) ( $p = 0,0307$ ) (рис. 1).

**Алло-ТГСК у больных Т-ОЛЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.** Алло-ТГСК в 1-й ПР выполнена 10 (9 %) больным с медианой возраста 24 (18–38) года. Все больные были из группы высокого риска: 2 – с MLL-лейкемией (варианты ЕТР и Т-III), 2 – с синдромом Ниймегена (18 лет и 21 год; у обоих вариант Т-II), у 6 больных сохранялась персистенция МОБ на 133-й и 190-й дни терапии по протоколу (4 больных с вариантом ЕТР, 1 – с Т-II и 1 – с Т-III).

Основные характеристики больных, которым выполнена алло-ТГСК: медиана лейкоцитов составила  $52,6 (8,5–278) \times 10^9/\text{л}$ , медиана активности лактатдегидрогеназы –  $848,5 (225–3601)$  Ед/л, в дебюте заболевания нейрорлейкемия была подтверждена у 3 (30 %) больных. Медиана времени выполнения трансплантации от момента достижения ремиссии составила 4,8 (2,4–15,2) мес.

Алло-ТГСК 4 больным была выполнена от полностью совместимого неродственного донора, 3 – от полностью совместимого родственного донора, 3 – от родственного гаплоидентичного донора. При медиане наблюдения 14,4 (3–45) мес после выполнения

**Таблица 1.** Клинико-лабораторные характеристики больных острым Т-лимфобластным лейкозом/лимфомой, включенных в исследование ОЛЛ-2016 ( $n = 109$ )

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoma patients included in the ALL-2016 study ( $n = 109$ )

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	31 (18–52)
Пол, $n$ (%): Gender, $n$ (%): мужской male женский female	82 (75) 27 (25)
Имунофенотипический вариант (по классификации EWALL) [16], $n$ (%): Immunophenotypic variant (classification EWALL) [16], $n$ (%): ETP T-I/II T-III T-IV	17 (16) 37 (34) 49 (45) 6 (5)
Лимфобластные лимфомы, $n$ (%) Lymphoblastic lymphomas, $n$ (%)	21 (19)
Медиана количества лейкоцитов в дебюте (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ Median leukocytes at the onset (range), $\times 10^9/\text{L}$	22,4 (1,32–833,34)
Количество лейкоцитов в дебюте $>100 \times 10^9/\text{л}$ , $n$ (%) Leukocytes $>100 \times 10^9/\text{L}$ at the onset, $n$ (%)	25 (23)
Нейролейкемия в дебюте, $n$ (%) Initial neuroleukemia, $n$ (%)	13 (12)
Медиана активности ЛДГ в дебюте (диапазон), Ед/л Median LDH at onset (range), U/L	1019 (120–20064)
Цитогенетические группы, $n$ (%): Cytogenetic groups, $n$ (%): есть митозы there are mitoses нет митозов no mitoses нормальный кариотип normal karyotype аномальный кариотип abnormal karyotype вовлечение 11q/23 11q/23 involvement делеция 17p 17p deletion	95 (87) 14 (13) 45 (47) 50 (53) 2 (2) 4 (4)

**Примечание.** EWALL – Европейская рабочая группа по изучению острых лимфобластных лейкозов взрослых; ETP – ранние клетки-предшественники; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

*Note.* EWALL – European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; ETP – early T-cell precursor; LDH – lactate dehydrogenase.

алло-ТГСК 7 (70 %) больных живы. Погибли 3 больных: 2 – на сроках 3 и 4 мес в связи с непривлечением

трансплантата после алло-ТГСК от неродственного и гаплоидентичного доноров, у 1 больного был диагностирован рецидив заболевания через 4 мес после гаплоидентичной трансплантации (у больного с ETP-вариантом Т-ОЛЛ, МОБ-отрицательным статусом перед алло-ТГСК).

**Результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016 по оценке эффективности ауто-ТГСК у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ.** Всего с помощью веб-платформы были рандомизированы 87 больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в ПР: 44 – на ветвь ауто-ТГСК и 43 – на ветвь ХТ. В каждой группе были отказы от лечения по протоколу ОЛЛ-2016 после рандомизации (на ветви ХТ – 1, на ауто-ТГСК – 3 больных) и показания к выполнению алло-ТГСК у больных с высоким риском рецидива (на ветви ХТ – 4, на ауто-ТГСК – 6 больных). Смерть в ПР на ветви ауто-ТГСК до выполнения трансплантации зарегистрирована в 3 случаях. На момент анализа 5 больных находились на предшествующих ауто-ТГСК этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016. Таким образом, из 44 больных, рандомизированных на ауто-ТГСК с продолжением ХТ по протоколу ОЛЛ-2016, трансплантация была выполнена 25 больным. Подробный дизайн исследования представлен на рис. 2.

При сравнении 2 групп рандомизации (ауто-ТГСК + ХТ против ХТ) по основным клинико-лабораторным характеристикам достоверных различий не получено (табл. 3).

Среди 25 больных, которым была выполнена ауто-ТГСК, медиана времени от достижения ПР до проведения трансплантации составила 7 (4,8–12) мес, медиана времени от заготовки гемопоэтических стволовых клеток до трансплантации – 2 (1–3) мес. Только у 1 (4 %) из 26 больных сбор гемопоэтических стволовых клеток крови был неудачным в связи с гипоплазией кроветворения. Этому больному была возобновлена поддерживающая терапия по протоколу ОЛЛ-2016, и при проведении 3-го курса больной погиб в связи с развитием острой хирургической патологии (перфорация кишечника). У остальных 25 больных сбор гемопоэтических стволовых клеток крови был успешным на фоне стимуляции гемопоэза после консолидации III или IV на «спокойном» кроветворении или после восстановления показателей крови, если отмечалась лейкоцитопения. Медиана количества собранных гемопоэтических стволовых клеток крови составила  $4,52 (3,5–32,05) \times 10^6/\text{кг}$ . После кондиционирования в режиме SEAM и последующей трансфузии гемопоэтических стволовых клеток крови медиана восстановления лейкоцитов ( $>1 \times 10^9/\text{л}$ ) составила 11 (8–21) дней, тромбоцитов ( $>100 \times 10^9/\text{л}$ ) – 12 (8–22) дней, гемоглобина ( $>100 \text{ г/л}$ ) – 20 (9–280) дней. Медиана времени возобновления поддерживающей терапии после ауто-ТГСК составила 1,5 (1–2,5) мес.

По данным ландмарк-анализа (7 мес) 3-летняя БРВ в группах рандомизации ауто-ТГСК ( $n = 34$ ) и ХТ ( $n = 35$ )

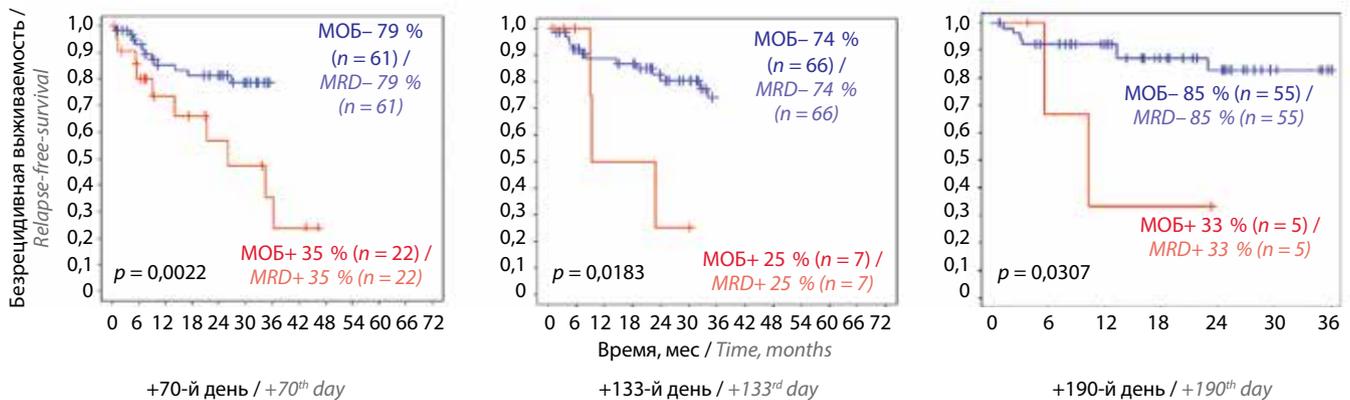
**Таблица 2.** Результаты индукционного этапа терапии по протоколу ОЛЛ-2016 у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от иммунофенотипических вариантов, n (%)

**Table 2.** Results of induction therapy according to the ALL-2016 protocol in T-ALL/LBL patients depending on immunophenotypic variants, n (%)

Результат Result	Т-ОЛЛ/ЛБЛ (n = 109) T-ALL/LBL (n = 109)	ЕТР (n = 17)	Т-I/II (n = 37)	Т-III (n = 49)	Т-IV (n = 6)
Полная ремиссия: Complete remission:	98 (90)	16 (94)	31 (84)	46 (94)	5 (83)
после предфазы after prophase	18 (18)	—	7 (23)	10 (22)	1 (20)
после I фазы индукции after I phase of induction	53 (54)	8 (50)	15 (48)	27 (59)	3 (60)
после II фазы индукции after II phase of induction	27 (28)	8 (50)	9 (29)	9 (19)	1 (20)
Смерть в индукции Induction death	8 (7)	1 (6)	4 (11)	2 (4)	1 (17)
Рефрактерность Refractory	3 (3)	—	2 (3)	1 (2)	—

**Примечание.** Т-ОЛЛ/ЛБЛ – острый Т-лимфобластный лейкоз/лимфома; ЕТР – ранние клетки-предшественники.

**Note.** T-ALL/LBL – acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoma; ETP – early T-cell precursor.



**Рис. 1.** Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости больных острым Т-лимфобластным лейкозом/лимфомой в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) в контрольных точках исследования ОЛЛ-2016

**Fig. 1.** 3-year relapse-free survival in acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoma patients depending on minimal residual disease (MRD) status at the control points of the ALL-2016 study

составила 67 и 78 % соответственно ( $p = 0,6418$ ). При дополнительной оценке с помощью ландмарк-анализа групп больных, которым была выполнена ауто-ТГСК ( $n = 23$ ) или продолжена ХТ без трансплантации ( $n = 46$ ), 3-летняя БРВ составила 64 % против 79 % ( $p = 0,3752$ ). Таким образом, достоверного улучшения долгосрочных результатов терапии у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ при реализации ауто-ТГСК не получено.

Кроме этого, был выполнен анализ значения ауто-ТГСК в отдельности для Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ. При Т-ОЛЛ 3-летняя БРВ составила 62 % ( $n = 29$ ) в группе ауто-ТГСК против 81 % ( $n = 24$ ) в группе ХТ ( $p = 0,3422$ ). При Т-ЛБЛ 3-летняя БРВ – 67 % ( $n = 4$ ) в группе ауто-ТГСК против 79 % ( $n = 12$ ) в группе ХТ ( $p = 0,59$ ).

Было оценено отдельно значение ауто-ТГСК в группе больных с персистенцией МОБ на +70-й день по протоколу ОЛЛ-2016: 3-летняя БРВ составила 40 %

( $n = 5$ ) в группе ауто-ТГСК против 67 % ( $n = 8$ ) в группе ХТ ( $p = 0,057$ ).

Показано, что у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 выполнение ауто-ТГСК не улучшило долгосрочные результаты лечения ни при Т-ОЛЛ/ЛБЛ, ни в случае персистенции МОБ после окончания II фазы индукции (+70-й день).

**Мультифакторный анализ.** По данным многофакторного анализа был определен значимый фактор риска рецидива – МОБ-положительный статус после окончания индукционной терапии (+70-й день по протоколу) ( $p = 0,0014$ ; отношение рисков 12,5000). При оценке БРВ выявлен дополнительный фактор риска – ЕТР-вариант Т-ОЛЛ ( $p = 0,0166$ ; отношение рисков 5,7408). Остальные оцененные параметры не являлись достоверными независимым предикторами риска при Т-ОЛЛ/ЛБЛ.

Таблица 3. Клинико-лабораторные характеристики больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, рандомизированных на группы ауто-ТГСК + ХТ и ХТ (n = 87)

Table 3. Clinical and laboratory characteristics of T-ALL/LBL patients depending on randomization arms (auto-HSCT + CT vs CT) (n = 87)

Параметр Parameter	Ауто-ТГСК + ХТ (n = 44) Auto-HSCT + CT (n = 44)	ХТ (n = 43) CT (n = 43)	p
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	35 (80)	33 (77)	0,752
женский female	9 (20)	10 (23)	
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	31,5 (18–52)	32 (19–52)	0,72
Вариант Т-ОЛЛ, n (%): T-ALL variant, n (%):			
Т-I/II	20 (45)	20 (46)	0,922
Т-III	20 (45)	22 (51)	0,595
Т-IV	4 (10)	1 (3)	0,176
Лимфобластные лимфомы, n (%) Lymphoblastic lymphomas, n (%)	7 (16)	12 (28)	0,176
Медиана количества лейкоцитов в дебюте (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ Median leukocytes at the onset (range), $\times 10^9/\text{L}$	43,0 (1,79–333,21)	20,26 (2,3–176,7)	0,31
Количество лейкоцитов в дебюте $>100 \times 10^9/\text{л}$ , n (%) Leukocytes $>100 \times 10^9/\text{L}$ at the onset, n (%)	12 (27)	9 (21)	0,49
Медиана активности ЛДГ в дебюте (диапазон), Ед/л Median LDH at onset (range), U/L	894 (120–7633)	1200 (124–11383)	0,32
Нейролейкемия в дебюте, n (%) Initial neuroleukemia, n (%)	7 (16)	6 (14)	0,79
Полная ремиссия, n (%): Complete remission, n (%):			
после предфазы after prophase	7 (16)	10 (23)	>0,5
после I фазы индукции after I phase of induction	26 (59)	22 (51)	
после II фазы индукции after II phase of induction	11 (25)	11 (26)	
МОБ-положительный статус, n (%): MRD-positive status, n (%):			
+70-й день +70 <sup>th</sup> day	11 (25)	7 (16)	>0,5
+133-й день +133 <sup>rd</sup> day	2 (5)	5 (12)	
+190-й день +190 <sup>th</sup> day	0	2 (5)	
Лечение в федеральном центре, n (%) Treatment in the federal center, n (%)	25 (57)	21 (49)	0,456
Ауто-ТГСК в федеральном центре, n (%) Auto-HSCT in the federal center, n (%)	22 (88)	–	

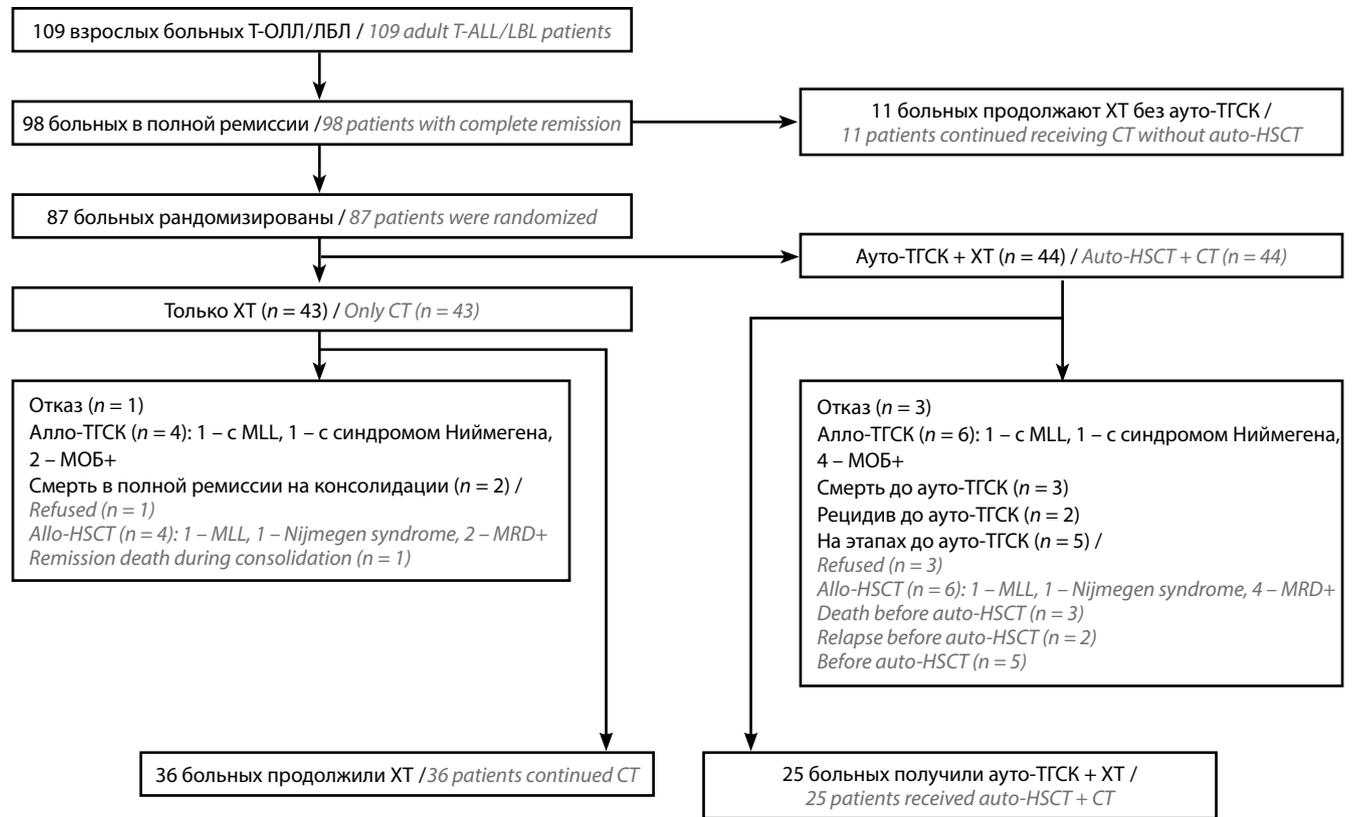
**Примечание.** Т-ОЛЛ/ЛБЛ – острый Т-лимфобластный лейкоз/лимфома; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХТ – химиотерапия; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МОБ – минимальная остаточная болезнь.

**Note.** T-ALL/LBL – acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoma; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; CT – chemotherapy; LDH – lactate dehydrogenase; MRD – minimal residual disease.

## Обсуждение

Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование ОЛЛ-2016 позволило сделать несколько важных выводов для терапии Т-ОЛЛ/ЛБЛ.

Первый из них: несмотря на предпринятую деэскалацию химиотерапевтического подхода (отсутствие консолидаций с высокими дозами метотрексата и цитарабина и замена их на 4-недельные курсы с малыми



**Рис. 2.** Дизайн многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016. Т-ОЛЛ/ЛБЛ – острый Т-лимфобластный лейкоз/лимфома; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХТ – химиотерапия; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; MLL – миелоидная/лимфоидная лейкемия; МОБ – минимальная остаточная болезнь  
**Fig. 2.** Design of ALL-2016 multicenter, prospective, randomized study. T-ALL/LBL – acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoma; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; CT – chemotherapy; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; MLL – myeloid/lymphoid leukemia; MRD – minimal residual disease

дозами цитостатиков, а также уменьшение кратности введения L-аспарагиназы на этапе поддерживающей терапии), получены абсолютно сопоставимые долгосрочные результаты. Пятилетняя БРВ на протоколах ОЛЛ-2016 и ОЛЛ-2009 составила 68 и 70 % соответственно ( $p = 0,4749$ ) [19]. Ранее данный вариант деэскалации был предложен в педиатрическом протоколе МВ-2002 и продемонстрировал сопоставимые результаты терапии (бессобытийная выживаемость в группе низких доз метотрексата составила  $77 \pm 3$  %, в группе высоких доз –  $73 \pm 3$  %;  $p = 0,3426$ ), в том числе за счет снижения летальности на фоне проводимого лечения [17].

В исследовании ОЛЛ-2009 было показано, что ауто-ТГСК у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ улучшает долгосрочные результаты терапии [20]. При анализе основных характеристик сравниваемых групп отмечено, что больные, которым выполнили ауто-ТГСК, были достоверно моложе и большинству из них проводили лечение в федеральном центре. В исследовании ОЛЛ-2016 больные Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которые рандомизированы на ауто-ТГСК и на ХТ, были сопоставимы по всем основным характеристикам. Таким образом, было доказано, что ауто-ТГСК как один из этапов консолидации не улучшает долгосрочные

результаты при Т-ОЛЛ/ЛБЛ, и в том числе в группах больных с персистенцией МОБ.

Однако при сравнении 2 исследований продемонстрировано, что на протоколе ОЛЛ-2009 медиана времени выполнения ауто-ТГСК от момента достижения ПР составила 5 мес, в то время как при ОЛЛ-2016–7 мес. Более позднее выполнение ауто-ТГСК связано с удлинением по времени консолидаций IV и V при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Возможно, более поздние сроки выполнения ауто-ТГСК могли повлиять на долгосрочные результаты терапии. При лечении по протоколу ОЛЛ-2016 у группы больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ, которым была выполнена ауто-ТГСК, отмечена более высокая частота развития гематологической и негематологической токсичности. Так, полное восстановление показателей периферической крови зарегистрировано на сроке 2–2,5 мес после ауто-ТГСК, а у 1 больного достижение концентрации гемоглобина  $>100$  г/л достигнуто только через 280 дней.

Исследование ОЛЛ-2016 позволило выделить группу риска среди больных Т-ОЛЛ с медленной редукцией опухолевого клона (персистенция МОБ после индукционной терапии), которую составили 26 % больных. Также подтверждено неблагоприятное прогностическое значение ЕТР-варианта Т-ОЛЛ. Соответственно,

для этой группы больных должны быть разработаны новые подходы к терапии, возможно более раннее начало таргетной терапии (например, венетоклакс, даратумумаб), направленной на быстрый клиренс опухолевого химерночувствительного клона. В нашем исследовании 5 больным, которые получили венетоклакс и/или децитабин в качестве поздней консолидации в связи с персистенцией МОБ и далее при достижении МОБ-отрицательного статуса, была выполнена алло-ТГСК. Однако у всех больных диагностирован ранний рецидив заболевания, что подтвердило необходимость поиска нового подхода к терапии для этой группы, а именно более ранней интенсификации лечения. Все больные с ЕТР-вариантом Т-ОЛЛ

должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для выполнения алло-ТГСК.

### Заключение

Клиническое многоцентровое проспективное рандомизированное исследование ОЛЛ-2016 позволило определить, что в рутинной клинической практике выполнение ауто-ТГСК как высокодозной консолидации не позволило улучшить долгосрочные результаты терапии у больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Остается актуальным вопрос поиска оптимальных схем терапии у больных с персистенцией МОБ после окончания индукционной терапии и на последующих этапах, а также с ЕТР-вариантом Т-ОЛЛ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008. P. 586.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC, 2017. P. 585.
3. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850
4. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология* 2020;15(3):12–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
5. Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):12–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
6. Dhédin N., Dombret H., Thomas X. et al. Autologous stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis of the LALA-85, -87 and -94 trials. *Leukemia* 2006;20(2):336–44. DOI: 10.1038/sj.leu.2404065
7. Hoelzer D., Thiel E., Arnold R. et al. Successful subtype oriented treatment strategies in adult T-ALL: results of 744 patients treated in three consecutive GMALL studies. *Blood* 2009;114:324.
8. Arnold R., Terwey T.H., Vuong G.L. et al. Allogeneic stem cell transplantation in adults with high risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first remission (CR1): promising, but strongly influenced by ALL subtypes. *Blood* 2013;122(21):3409. DOI: 10.1182/blood.V122.21.3409.3409
9. 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
10. Dhédin N., Huynh A., Maury S. et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(16):2486–96; quiz 2586. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599894
11. Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Троицкая В.В. и др. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив* 2016;88(7):15–24. DOI: 10.17116/terarkh201688715-24
12. Therapeutic Archive 2016;88(7):15–24. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688715-24
13. Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Архипова Н.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии Москвы. *Терапевтический архив* 2015;87(7):26–32. DOI: 10.17116/terarkh201587726-32
14. Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Arkhipova N.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of the municipal hematology departments of Moscow. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive* 2015;87(7):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587726-32
15. Goldstone A.H., Richards S.M., Lazarus H.M. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111(4):1827–33. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116582
16. Ribera J.M., Oriol A., Bethencourt C. et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005;90(10):1346–56.
17. Hunault M., Harousseau J.L., Delain M. et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 2004;104(10):3028–37. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3560
18. Cornelissen J.J., Van Der Holt B., Verhoef G.E.G. et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: A prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 2009;113(6):1375–82. DOI: 10.1182/blood-2008-07-168625
19. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 571–619, 887–959.
20. Algorithms for diagnosis and protocols for the treatment of the blood system diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 571–619, 887–959. (In Russ.).
21. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. *Педиатрия* 2009;87(4):19–27.
22. Rumyantseva Yu.V., Karachunsky A.I., Rumyantsev A.G. Optimization of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children in Russia. *Pediatriya = Pediatrics* 2009;87(4):19–27. (In Russ.).

18. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия 2016;3(4):302–8. Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. et al. Treatment results of ALL IC-BFM 2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2016;3(4):302–8. (In Russ.).
19. Паровичникова Е., Troitskaya V., Sokolov A. et al. Can less intensive chemotherapy and an autotransplant cure adult T-cell acute lymphoblastic leukemia? Acta Haematol 2020;143(2):131–9. DOI: 10.1159/000502435
20. Паровичникова Е.Н., Гаврилина О.А., Троицкая В.В. и др. Протокол многоцентрового исследования по лечению Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых (ОЛЛ) с этапом рандомизации для Т-клеточных ОЛЛ/лимфом «ALL-2016». Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 887–959. Parovichnikova E.N., Gavrilina O.A., Troitskaya V.V. et al. Protocol of a multicenter study on the treatment of Ph-negative adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a randomization stage for T-cell ALL/lymphomas “ALL-2016”. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 887–959. (In Russ.).
21. Gokbuget N., Bassan R., Dombret H. et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL. UNIMED Vc. Bremen–London–Boston, 2011.
22. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. Определение минимальной измеримой остаточной болезни у взрослых больных острыми лейкозами. Гематология и трансфузиология 2020;65(4):460–72. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472 Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. Detection of measurable residual disease in adults li with acute leukaemia. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2020;65(4):460–72. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472

#### Вклад авторов

О.А. Алешина, И.В. Гальцева, Е.С. Котова, Г.А. Исинова, В.В. Троицкая: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;

Т.Н. Обухова, В.Н. Двирник, А.Б. Судариков, М.Е. Гришунина, О.С. Самойлова, К.Д. Капланов, В.А. Лапин, С.Н. Бондаренко, Е.С. Фокина, Н.В. Минаева, Т.С. Константинова, Ю.В. Свешникова, Е.Е. Зинина, А.С. Антипова, О.Ю. Баранова, Е.А. Борисенкова, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов: получение данных для анализа;

С.М. Куликов, Ю.А. Чабаяева: статистическая обработка полученных данных;

Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, финальное одобрение текста статьи.

#### Authors' contributions

O.A. Aleshina, I.V. Galtseva, E.S. Kotova, G.I. Isinova, V.V. Troitskaya: study design development, data analysis, article writing;

T.N. Obukhova, V.N. Dvirnik, A.B. Sudarikov, M.E. Grishunina, O.S. Samoilova, K.D. Kaplanov, V.A. Lapin, S.N. Bondarenko, E.S. Fokina, N.V. Minaeva, T.S. Konstantinova, Yu.V. Sveshnikova, E.E. Zinina, A.S. Antipova, O.Yu. Baranova, E.A. Borisenkova, Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov: obtaining data;

S.M. Kulikov, Yu.A. Chabaeva: statistical analysis;

E.N. Parovichnikova: study design development, article writing, final article approval.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Е.С. Котова / E.S. Kotova: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Г.И. Исинова / G.I. Isinova: <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

В.Н. Двирник / V.N. Dvirnik: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

А.Б. Судариков / A.B. Sudarikov: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

М.Е. Гришунина / M.E. Grishunina: <https://orcid.org/0000-0002-2663-7128>

О.С. Самойлова / O.S. Samoilova: <https://orcid.org/0000-0002-5054-7704>

К.Д. Капланов / K.D. Kaplanov: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

В.А. Лапин / V.A. Lapin: <https://orcid.org/0000-0001-5085-5187>

С.Н. Бондаренко / S.N. Bondarenko: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

Е.С. Фокина / E.S. Fokina: <https://orcid.org/0000-0002-6801-6418>

Н.В. Минаева / N.V. Minaeva: <https://orcid.org/0000-0002-8479-3217>

Ю.В. Свешникова / Yu.V. Sveshnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6371-6792>

Е.Е. Зинина / E.E. Zinina: <https://orcid.org/0000-0002-3981-8024>

А.С. Антипова / A.S. Antipova: <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

Е.А. Борисенкова / E.A. Borisenkova: <https://orcid.org/0000-0003-1309-8935>

Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>

Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Ю.А. Чабаяева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Протокол № 121 от 24.04.2017.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 121 dated 24.04.2017.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 01.11.2022. **Принята к публикации:** 11.01.2023.

**Article submitted:** 01.11.2022. **Accepted for publication:** 11.01.2023.