

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-23-31>

# Роль высокодозного метотрексата в терапии Т-линейного острого лимфобластного лейкоза: результаты мультицентрового исследования протокола ALL IC-BFM 2002

Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, М.А. Шервашидзе<sup>1</sup>, И.В. Осипова<sup>2</sup>, Т.И. Бурлуцкая<sup>3</sup>, Г.А. Алескерова<sup>4</sup>, С.Н. Юлдашева<sup>5</sup>, С.Л. Сабанцев<sup>6</sup>, О.В. Паина<sup>7</sup>, Н.А. Батманова<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>7</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ГАОУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан»; Россия, 420138 Казань, Оренбургский тракт, 140;

<sup>3</sup>ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница»; Россия, 308036 Белгород, ул. Губкина, 44;

<sup>4</sup>Национальный центр онкологии Минздрава Азербайджанской Республики; Азербайджан, AZ1011 Баку, пр-кт Г. Зардаби, 79Б;

<sup>5</sup>ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России; Россия, Донецкая народная республика, 283045 Донецк, пр-кт Ленинский, 47;

<sup>6</sup>ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой»; Россия, 424004 Йошкар-Ола, ул. Волкова, 104;

<sup>7</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контакты:** Тимур Теймуразович Валиев [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

**Введение.** Прогресс в терапии Т-линейного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ) в последние годы достигнут благодаря использованию комбинации риск-адаптированного химиолучевого лечения, основанного на применении высокодозного (5000 мг/м<sup>2</sup>) метотрексата. Основным условием успешной терапии является строгое соблюдение принципов и рекомендаций сопроводительного лечения, которые включают определение концентрации метотрексата в сыворотке крови, введение фолината кальция и использование щелочных растворов для обеспечения лучшей элиминации метотрексата и снижения его токсических эффектов.

**Цель исследования** – определить эффективность протокола терапии Т-ОЛЛ ALL IC-BFM 2002, основанного на применении высокодозного метотрексата.

**Материалы и методы.** С 2003 по 2023 г. в ретроспективно-проспективное мультицентровое исследование включены 67 больных с впервые установленным диагнозом Т-ОЛЛ. Средний возраст пациентов составил 7,4 (0–18) года. Все больные получили лечение по риск-адаптированному протоколу ALL IC-BFM 2002. Эффективность терапии оценивали на основании анализа показателей общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости. Показатели выживаемости рассчитывали с использованием пакета статистических программ SPSS 21.0 по методу Каплана–Майера.

**Результаты.** Использование высокодозного метотрексата в лечении Т-ОЛЛ в рамках протокола ALL IC-BFM 2002 позволило достичь высоких показателей 10-летней общей (82,5 ± 3 %) и бессобытийной (79,3 ± 3 %) выживаемости. При анализе данных показателей в зависимости от прогностической группы риска отмечено, что общая и бессобытийная выживаемость больных группы стандартного риска составили 85,4 ± 6,9 и 78,4 ± 8 %, среднего риска – 85,6 ± 6,7 и 82 ± 7,3 %, высокого риска – 34,6 ± 18,3 и 20,8 ± 17,1 % соответственно ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Протокол терапии Т-ОЛЛ ALL IC-BFM 2002, предполагающий использование метотрексата в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>, является высокоэффективным для больных групп стандартного и среднего риска, тогда как при наличии факторов неблагоприятного прогноза необходимо рассматривать модификации протокола за счет включения дополнительных цитотоксических и таргетных опций (неларабин и даратумумаб), а также, возможно, расширения показаний к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

**Ключевые слова:** Т-линейный острый лимфобластный лейкоз, дети, лечение, группа риска, метотрексат

**Для цитирования:** Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Роль высокодозного метотрексата в терапии Т-линейного острого лимфобластного лейкоза: результаты мультицентрового исследования протокола ALL IC-BFM 2002. Онкогематология 2024;19(4):23–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-23-31>

## The role of high-dose methotrexate in T-cell acute lymphoblastic leukemia treatment: multicenter study results of ALL IC-BFM 2002 protocol

T.T. Valiev<sup>1</sup>, M.A. Shervashidze<sup>1</sup>, I.V. Osipova<sup>2</sup>, T.I. Burlutskaya<sup>3</sup>, G.A. Aleskerova<sup>4</sup>, S.N. Yuldasheva<sup>5</sup>, S.L. Sabantsev<sup>6</sup>, O.V. Paina<sup>7</sup>, N.A. Batmanova<sup>1</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>7</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburgskiy Trakt, Kazan 420138, Russia;

<sup>3</sup>Regional Children's Clinical Hospital; 44 Gubkina St., Belgorod 308036, Russia;

<sup>4</sup>National Center for Oncology, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan; 79b G. Zardabi Prospekt, Baku AZ1011, Azerbaijan;

<sup>5</sup>V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Ministry of Health of Russia; 47 Prospekt Leninskiy, Donetsk 283045, Donetsk People's Republic, Russia;

<sup>6</sup>L.I. Sokolova Ioshkar-Ola Municipal Children's Hospital; 104 Volkova St., Ioshkar-Ola 424004, Russia;

<sup>7</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

**Contacts:** Timur Teimurazovich Valiev [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

**Background.** A progress in T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) treatment has been achieved in recent years by use a combination of risk-adopted chemoradiation therapy, based on high-dose (5000 mg/m<sup>2</sup>) methotrexate. A prerequisite for successful therapy is carefully follow supportive care principles and recommendations, which include blood serum methotrexate concentration monitoring, leucovorin rescue and alkaline solutions use for the best methotrexate elimination and decrease its toxic effects.

**Aim.** To assess the effectiveness of ALL IC-BFM 2002 protocol based on high-dose methotrexate for T-cell acute lymphoblastic leukemia.

**Materials and methods.** From 2003 to 2023 in retro-prospective study 67 patients with primary diagnosed T-ALL were enrolled. Median age was 7.4 years (from 0 to 18 years). All the patients were treated according to risk-adopted ALL IC-BFM 2002 protocol. The therapy efficacy was assessed by overall (OS), event-free (EFS) and relapse-free survival analysis. The survival rates were calculated with statistic program SPSS 21.0 by Kaplan–Meier method.

**Results.** The use of high-dose methotrexate for T-ALL treatment in ALL IC-BFM 2002 protocol secure high survival rates: 10-year OS was 82.5 ± 3 %, EFS – 79.3 ± 3 %. Analyzing OS and EFS depending on prognostic risk group we found that standard risk patients had OS and EFS 85.4 ± 6.9 and 78.4 ± 8 %, intermediate – 85.6 ± 6.7 and 82 ± 7.3 % and high-risk – 34.6 ± 18.3 and 20.8 ± 17.1 % respectively ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** ALL IC-BFM 2002 protocol for T-ALL includes high-dose (5000 mg/m<sup>2</sup>) methotrexate is an effective for standard and intermediate risk patients, but for T-ALL patients with unfavorable prognostic factors it is necessary a therapy modification by additional cytotoxic and targeted options (nelarabine and daratumumab) inclusion and widening the indications for allogeneic stem cell transplantation.

**Keywords:** T-cell acute lymphoblastic leukemia, children, treatment, risk group, methotrexate

**For citation:** Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. The role of high-dose methotrexate in T-cell acute lymphoblastic leukemia treatment: multicenter study results of ALL IC-BFM 2002 protocol. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):23–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-23-31>

### Введение

Прогресс в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей оказался возможным благодаря определению факторов прогноза и внедрению достижений иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии в клиническую практику. Доказано, что инициальный гиперлейкоцитоз  $>20 \times 10^9/\text{л}$ , наличие транслокации  $t(4;11)(MLL/AF4)$ ,  $t(9;22)(q34;q11.2)$ , гипоплоидный набор хромосом и плохой ответ на 8, 15 и 33-й дни лечения являются факторами неблагоприятного прогноза, требующими интенсификации терапии.

Для пациентов с ОЛЛ и факторами неблагоприятного прогноза определена терапевтическая группа высокого риска, которая в настоящее время в соответствии с критериями протоколов группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) предполагает проведение интен-

сифицированной блоковой программы терапии, включающей на постиндукционном этапе высокодозный (5000 мг/м<sup>2</sup>) метотрексат (в сочетании с цитарабином, циклофосфамидом/ифосфамидом, винкристином, L-аспарагиназой, доксорубицином, этопозидом, дексаметазоном) и проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от полностью совместимого родственного донора. Подобный подход позволил получить показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ)  $68,4 \pm 1,4 \%$  у больных группы высокого риска [1].

Помимо известных прогностических факторов, исторически результаты лечения Т-линейного ОЛЛ (Т-ОЛЛ) были хуже, чем у больных В-линейным ОЛЛ (В-ОЛЛ), что привело к интенсификации программы терапии больных не только группы высокого, но и группы

стандартного/среднего риска Т-ОЛЛ. Так, в протоколах группы BFM при Т-ОЛЛ независимо от прогностической группы риска этап консолидации ремиссии предполагает проведение терапии высокодозным (5000 мг/м<sup>2</sup>) метотрексатом [2].

Для дальнейшей оптимизации результатов лечения Т-ОЛЛ проводится поиск дополнительных прогностически значимых цитогенетических и молекулярно-биологических маркеров. Обнаруживаемые при рецидиве Т-ОЛЛ мутации в *NT5C2* ассоциированы с резистентностью опухоли к 6-меркаптопурину и 6-тиогуанину [3]. Наиболее распространенные повторяющиеся молекулярно-генетические аномалии при Т-ОЛЛ включают перестройки локусов TCR (Т-клеточный рецептор)  $\alpha$  и  $\delta$  в 14q11.2,  $\beta$  в 7q34 и  $\gamma$  в 7p14.1 с различными генами-партнерами. Большинство генов-партнеров кодируют транскрипционные факторы или регуляторы клеточного цикла, экспрессия которых нарушается или активируется при соединении с транскрипционными регуляторными элементами локусов TCR. Ген *TLX1* (*HOX11*) на 10q24.3 является партнером в 7 % случаев у детей и в 30 % — у взрослых; перестройка *TLX3* (*HOX11L2*) на 5q35.1 отмечается у детей в 20 % случаев. Другие гены-партнеры включают *MYC* на 8q24.2, *TAL1* на 1p33, *LMO1* (*RBTN1*) на 11p15.4, *LMO2* (*RBTN2*) на 11p13, *LYL1* на 19p13.1 и тирозинкиназу *LCK* на 1p35.2. Обнаружение молекулярно-генетических aberrаций позволяет с высокой точностью определять полноту ремиссии (минимальная остаточная болезнь (МОБ)) и своевременно интенсифицировать терапию при недостаточном ответе. Данный критерий входит во многие современные протоколы исследовательских групп AIEOP, BFM, DCLSG, EORTC.

Роли МОБ как критерию полноты ремиссии отводится все большее значение. В исследовании AIEOP-BFM 2000 пациенты с МОБ-негативным (<10<sup>-4</sup>) статусом в конце этапа консолидации ремиссии достигали более высоких показателей выживаемости по сравнению с теми, у кого статус МОБ был позитивным. Причем показатели выживаемости больных ОЛЛ с МОБ-негативным статусом в конце консолидации не зависели от уровня МОБ на более ранних этапах терапии [4].

В работе J.C. Barredo и соавт. показано, что для достижения одинаковой внутриклеточной концентрации метотрексата в лейкоэмических бластах при Т- и В-ОЛЛ для Т-лимфобластов необходима большая концентрация метотрексата во внеклеточной жидкости [5]. По данным 2 многоцентровых исследований, отмечена статистически значимо большая (81 %) 5-летняя ОВ больных Т-ОЛЛ группы высокого риска при введении высоких доз метотрексата и последующей алло-ТГСК [6, 7]. Полученные данные позволяют предположить, что метотрексат, вводимый в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>, позволяет повысить показатели выживаемости больных Т-ОЛЛ.

В исследовании Children's Oncology Group пациенты с Т-ОЛЛ разделены на 2 терапевтические группы

в зависимости от дозы используемого метотрексата (2000 и 5000 мг/м<sup>2</sup>) в виде 24-часовой инфузии на 4, 7, 10 и 13-й неделях программного лечения. Пяти- и десятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 79,5 ± 3,4 и 77,3 ± 5,3 % в группе больных, в программу терапии которых включен метотрексат в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>, тогда как при дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> данные показатели составили 67,5 ± 3,9 и 66,0 ± 6,6 % соответственно ( $p = 0,047$ ) [8].

Доказанный успех терапии Т-ОЛЛ с применением высокодозного метотрексата у детей использован для совершенствования протоколов лечения ОЛЛ у взрослых больных. В исследование вошли пациенты в возрасте 25–64 лет. Пациенты, достигшие полной ремиссии, рандомизированы для получения терапии, содержащей высокодозный метотрексат (3000 мг/м<sup>2</sup>) или метотрексат в средней дозе (500 мг/м<sup>2</sup>). Всего включено 360 пациентов. Из них 115 и 114 пациентов распределены в группы высокодозного метотрексата и метотрексата в средней дозе соответственно. Расчетная 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе высокодозного метотрексата составила 58 % ( $n = 115$ ), что значительно выше, чем в группе метотрексата в средней дозе (32 % ( $n = 114$ )) ( $p = 0,0218$ ) [9].

Группа NOPHO (Скандинавия) провела исследование среди пациентов с Т-ОЛЛ в возрасте 1–45 лет, которые получали лечение согласно педиатрическим протоколам. Больные получали классическую педиатрическую схему в случае быстрого ответа на терапию (МОБ <0,1 % на 29-й день) или интенсивную химиотерапию на основе блоков в случае медленного ответа (МОБ >0,1 % на 29-й день). Обе схемы лечения включали высокодозный метотрексат. Пятилетняя ОВ 278 пациентов с Т-ОЛЛ составила 75 % для всей группы больных, при этом для детей 1–10 лет она составила 82 %, а для пациентов 18–45 лет — 65 % [10].

В 2019 г. опубликованы данные большой работы Children's Oncology Group о влиянии дозы метотрексата на результаты терапии при Т-ОЛЛ. Проводилось сравнение 2 групп пациентов: в одной использовались низкие дозы метотрексата (схема Capizzi), в другой — высокодозный метотрексат (протокол группы BFM с дозой 5000 мг/м<sup>2</sup>). Режим Capizzi представляет собой комбинацию химиопрепаратов (винкристин, L-аспарагиназа, дексаметазон, даунорубин) в сочетании с низкими дозами метотрексата и стандартной эндолумбальной профилактикой нейролейкемии. По полученным данным, 5-летняя БРВ составила 91,5 % в группе больных, получивших схему Capizzi, и 85,3 % у пациентов, получивших высокодозный метотрексат. Однако авторы указывают, что пациенты с малыми дозами метотрексата получали дополнительные введения пегилированной аспарагиназы и более высокие дозы лучевой терапии на головной мозг для профилактики нейролейкемии, что не позволяет сделать вывод о безусловном преимуществе схемы Capizzi для лечения больных Т-ОЛЛ [11].

Одно из обязательных условий успешной терапии высокодозным метотрексатом — возможность проведения лекарственного мониторинга препарата в сыворотке крови, введение фолината кальция и обеспечение щелочной реакции крови и мочи за счет использования раствора гидрокарбоната натрия с мониторингом pH. Подобный подход позволяет минимизировать токсические проявления метотрексата и в полной мере использовать неоспоримые преимущества протокола ALL IC-BFM 2002 при лечении Т-ОЛЛ у детей, тем более что все большее число клиник в России приобретает необходимые для этого возможности.

**Цель исследования** — определить эффективность протокола терапии Т-ОЛЛ ALL IC-BFM 2002, основанного на применении высокодозного метотрексата.

### Материалы и методы

С 2003 по 2023 г. в ретроспективно-проспективное исследование включены 67 больных с впервые установленным диагнозом Т-ОЛЛ из 7 клиник. Средний возраст пациентов составил 7,4 (0–18) года. Из них 39 (58,2 %) пациентов — мальчики, 28 (41,8 %) — девочки. Диагноз Т-ОЛЛ установлен на основании критериев классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2002, 2008, 2016 гг.). Все пациенты получали терапию в соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2002, согласно которому независимо от прогностической группы риска больные Т-ОЛЛ на этапе консолидации ремиссии получают терапию с включением метотрексата в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>. Различия заключаются в том, что пациенты группы среднего/стандартного риска получают протокол ММ (метотрексат 5000 мг/м<sup>2</sup> и 6-меркаптопурин), а высокого риска — многокомпонентную блокковую программу также с включением метотрексата в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>.

В соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2002 больных Т-ОЛЛ стратифицировали в группу стандартного риска при наличии следующих критериев (должны быть соблюдены все критерии):

- $<1 \times 10^9$ /л бластных клеток в периферической крови на 8-й день лечения;
- возраст 1–6 лет;
- инициальный лейкоцитоз  $<20 \times 10^9$ /л;
- ответ по костному мозгу М-1 (количество бластных клеток  $<5$  %)/М-2 (количество бластных клеток 5–25 %) на 15-й день лечения;
- ответ по костному мозгу М-1 на 33-й день лечения.

Критерии группы высокого риска (достаточно соблюдения одного критерия):

- группа среднего риска и ответ по костному мозгу М-3 (количество бластных клеток  $>25$  %) на 15-й день лечения;
- $>1 \times 10^9$ /л бластных клеток в периферической крови на 8-й день лечения;
- ответ по костному мозгу М-2 или М-3 на 33-й день лечения;

- транслокация t(9;22)(BCR/ABL) или t(4;11)(MLL/AF4);
- гиподиплоидия  $<45$  хромосом.

К группе среднего риска отнесены все больные, не вошедшие в группу стандартного или высокого риска.

Протокол ALL IC-BFM 2002 детально представлен в Journal of Clinical Oncology и включен в клинические рекомендации Минздрава России [12].

Статистическую оценку полученных параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с использованием критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали при помощи построения таблиц сопряженности по  $\chi^2$ -критерию Пирсона и точному критерию Фишера для сравнения групп с малыми выборками. Разницу в группах считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Выживаемость оценивали при помощи построения кривых по методу Каплана–Майера.

Для оценки эффективности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002 анализировали БРВ, БСВ и ОВ. При сравнении кривых выживаемости использовали long-rank-метод. Разницу между кривыми считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . БРВ рассчитывали от момента достижения ремиссии до момента возникновения рецидива или последней даты контакта с пациентом; БСВ — от начала лечения до момента возникновения события, к которым были отнесены случаи прогрессирования, рецидива и смерти от любой причины; ОВ — от начала лечения до смерти больного или последней даты контакта с пациентом. Оценка выживаемости проведена на 01.03.2023.

### Результаты

В соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2002 больные были стратифицированы по группам риска. Наибольшее число больных (28 (41,8 %)) составили группу среднего риска, а наименьшее (9 (13,4 %)) — группу высокого риска (рис. 1).

Ответ на терапию на 8-й день индукции (ответ на преднизолон) — один из важных критериев стратификации на прогностические группы риска. При анализе ответа на преднизолон на 8-й день терапии отмечено, что у большинства (72 %) пациентов происходила редукция бластных клеток в периферической крови  $<1 \times 10^9$ /л, что отражает высокую чувствительность Т-ОЛЛ к преднизолону (рис. 2).

Следующей контрольной точкой, позволяющей оценить эффект проводимой терапии, является 15-й день лечения, когда на основании числа бластных клеток в костном мозге происходит рестратификация больных на группы риска. Наибольшая (45 %) частота наилучших ответов (М-1) отмечена у больных группы стандартного риска, тогда как в группах среднего и высокого риска данный показатель составил 37 и 6 % соответственно. Ответ М-3 свидетельствовал о формирующейся рефрактерности опухолевого клона к проводимой терапии и отмечен в 7 % случаев у больных группы высокого риска (рис. 3).

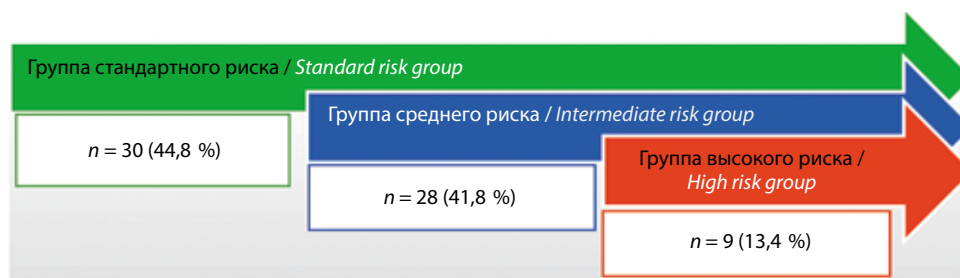


Рис. 1. Распределение пациентов с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом по группам риска  
Fig. 1. Distribution of T-cell acute lymphoblastic leukemia patients by risk groups

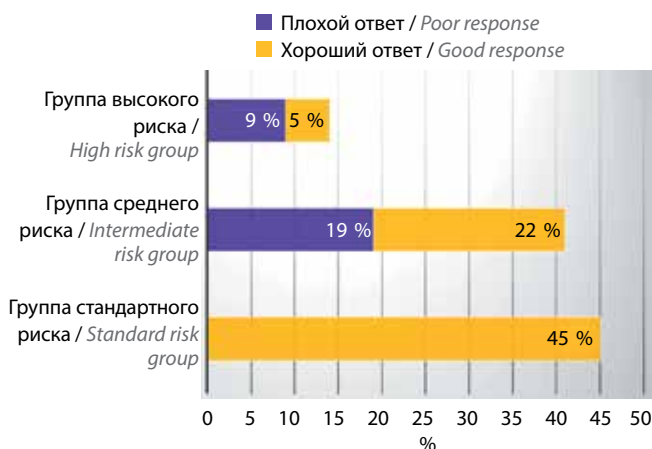


Рис. 2. Ответ на преднизолон на 8-й день индукции ремиссии у пациентов с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от прогностической группы риска  
Fig. 2. Prednisolone response on day 8 in T-cell acute lymphoblastic leukemia patients depending on the prognostic risk group

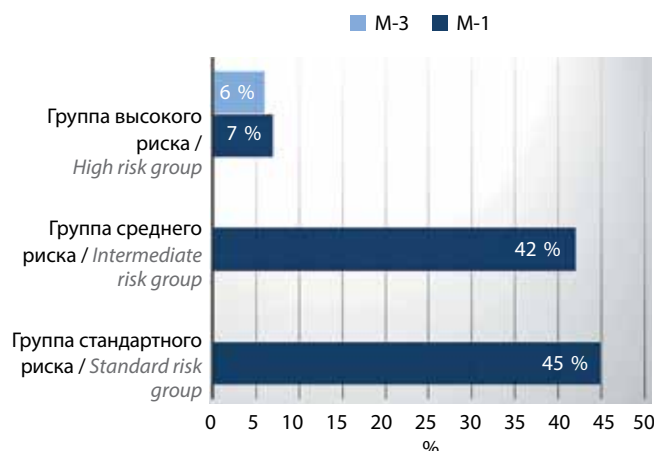


Рис. 4. Ответ на 33-й день индукции ремиссии у пациентов с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от прогностической группы риска  
Fig. 4. Response on day 33 in T-cell acute lymphoblastic leukemia patients depending on the prognostic risk group

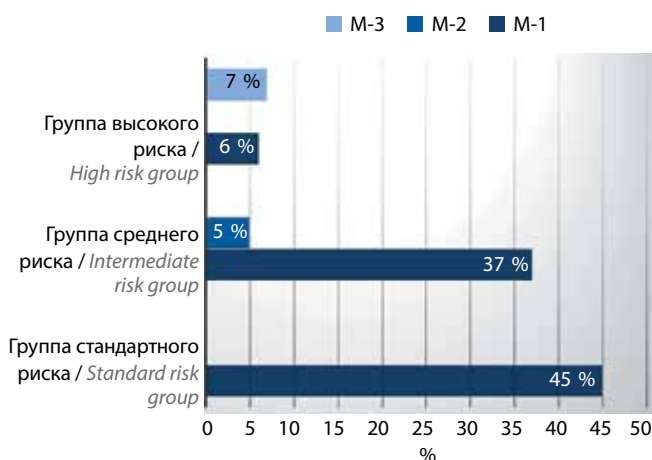


Рис. 3. Ответ на 15-й день индукции ремиссии у пациентов с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от прогностической группы риска  
Fig. 3. Response on day 15 in T-cell acute lymphoblastic leukemia patients depending on the prognostic risk group

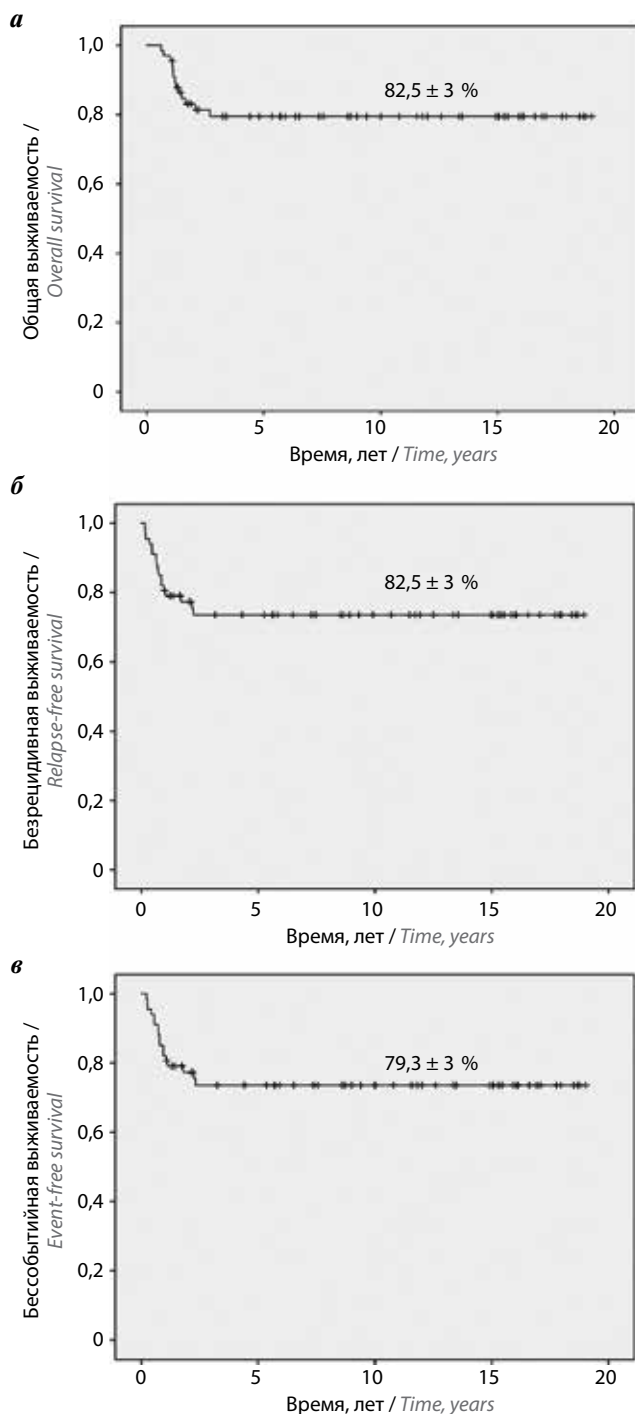
Благодаря своевременной рестратификации и интенсификации терапии, к 33-му дню лечения число больных с ответом М-1 увеличилось до 94 %, субоптимального ответа М-2 не выявлено, а пациенты с ответом М-3 отмечены в группе высокого риска

( $n = 4$ ; 6 %). Индукционная летальность отмечена в 1 случае и составила 1,5 % (рис. 4).

Показатель 10-летней ОВ у пациентов с Т-ОЛЛ, получивших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002, составил  $82,5 \pm 3$  %, БРВ –  $82 \pm 3$  %, БСВ –  $79,3 \pm 3$  % (рис. 5).

Проведена оценка выживаемости больных Т-ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска. Так, показатели 10-летней ОВ, БСВ и БРВ при стандартном риске Т-ОЛЛ составили  $85,4 \pm 6,9$ ;  $78,4 \pm 8$  и  $78,4 \pm 8$  % соответственно. У больных группы среднего риска данные показатели составили  $85,6 \pm 6,7$ ;  $82 \pm 7,3$  и  $82 \pm 7,3$  % соответственно. Наибольшую терапевтическую проблему представляли больные группы высокого риска ( $n = 9$ ), где показатели 3-летней ОВ, БСВ и БРВ составили  $34,6 \pm 18,3$ ;  $20,8 \pm 17,1$  и  $20,8 \pm 17,1$  % соответственно (рис. 6).

Фатальных осложнений терапии, обусловленных применением метотрексата в дозе 5000 мг/м<sup>2</sup>, в нашем исследовании не выявлено. Также не отмечены случаи редукции дозы метотрексата, обусловленные токсичностью препарата. Тем не менее, несмотря на применение риск-адаптированной терапии, для пациентов с Т-ОЛЛ группы высокого риска требуется оптимизация лечебных подходов.

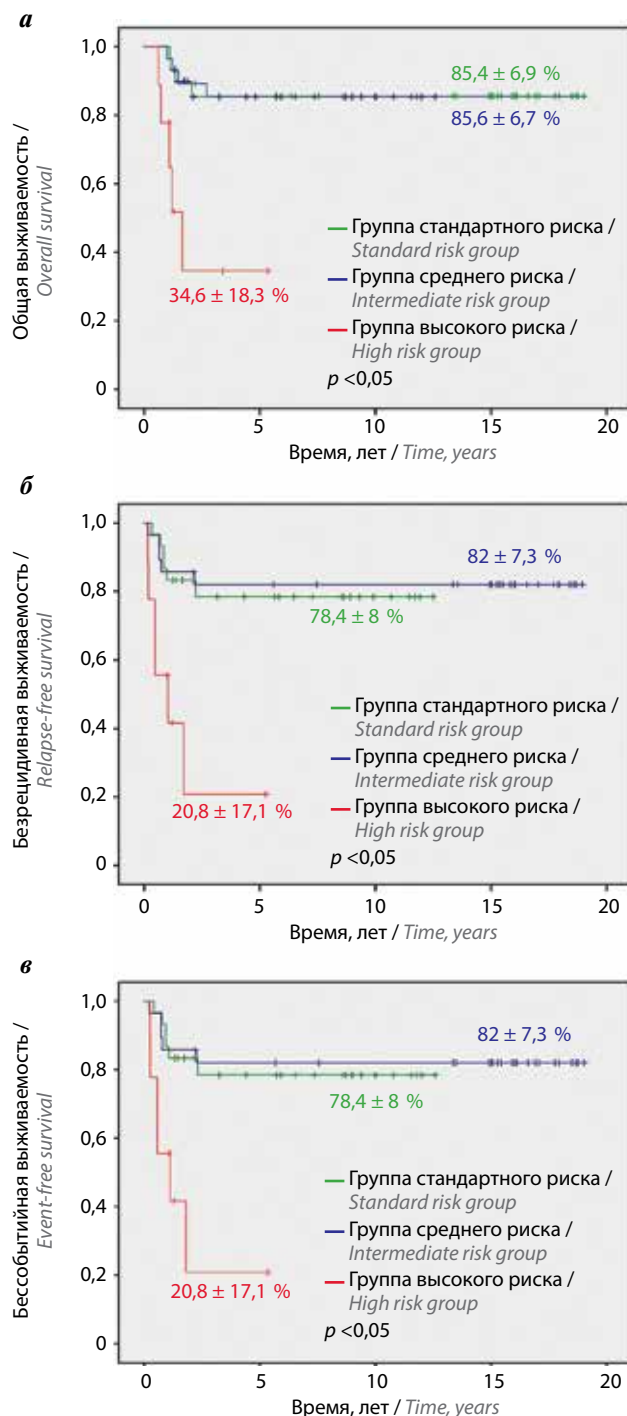


**Рис. 5.** Общая (а), безрецидивная (б) и бессобытийная (в) выживаемость больных Т-линейным острым лимфобластным лейкозом  
Fig. 5. Overall (а), relapse-free (б) and event-free (в) survival of T-cell acute lymphoblastic leukemia patients

Троим из 9 пациентов группы высокого риска проведена алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора. Двое пациентов живы (+35 и +27 мес после алло-ТГСК), без признаков рецидива заболевания.

### Обсуждение

Основу современной терапии Т-ОЛЛ составляет риск-адаптированный подход с обязательным вклю-



**Рис. 6.** Общая (а), безрецидивная (б) и бессобытийная (в) выживаемость пациентов с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от прогностической группы риска  
Fig. 6. Overall (а), relapse-free (б) and event-free (в) survival of T-cell acute lymphoblastic leukemia patients depending on the prognostic risk group

чением высокодозного (5000 мг/м<sup>2</sup>) метотрексата в рамках этапа консолидации ремиссии. Подобный подход, реализованный в протоколе ALL IC-BFM 2002, позволил достичь 10-летней ОВ 82,5 ± 3 %, но нерешенной проблемой являются показатели выживаемости больных группы высокого риска, где 3-летняя ОВ составляет 34,6 ± 18,3 %.

Для повышения выживаемости больных Т-ОЛЛ группы высокого риска можно обсуждать дополнительные точки рестратификации с учетом МОБ, например на постиндукционном этапе терапии. Сохраняющаяся персистенция МОБ может стать основанием для включения таргетных препаратов в протоколы лечения Т-ОЛЛ. Например, даратумумаб (анти-CD38 моноклональное антитело) используется в лечении рецидивов и рефрактерных форм CD38-позитивных вариантов Т-ОЛЛ у детей. Включение данного препарата в противорецидивные программы лечения позволило достичь общего ответа в 83,3 % случаев (с частотой полных ответов 41,7 %) [13]. Комбинация даратумумаба и неларабинсодержащих режимов также может стать возможной терапевтической опцией при лечении рецидивов и рефрактерных форм Т-ОЛЛ [14].

Неларабин является аналогом пуринового дезоксирибозина. Под действием аденозиндезаминазы неларабин быстро трансформируется в ара-гуанозин, и затем в результате фосфорилирования образуется его 5-монофосфат и далее — ара-гуанозинтрифосфат (ара-ГТФ). В результате накопления ара-ГТФ в бластных клетках при лейкозе он конкурентно встраивается в цепь ДНК, что вызывает подавление синтеза ДНК и, следовательно, гибель бластной клетки. Неларабин эффективен для лечения Т-ОЛЛ высокого риска. Доза неларабина 650 мг/м<sup>2</sup>/день 5-дневным курсом оптимальна для лечения детей [14]. В исследовании III фазы COG AALL0434 для детей с Т-ОЛЛ промежуточного и высокого риска добавление неларабина к стандартному протоколу терапии обеспечило более высокую 5-летнюю БРВ (88 %) и меньшее количество рецидивов с поражением центральной нервной системы по сравнению с ветвью без неларабина (1 % против 7 %) [15]. Влияние неларабина на результат терапии Т-лимфобластной лимфомы не доказано, поскольку в протоколе AALL0434 не проведено отдельное изучение этой подгруппы пациентов. Однако исследования в этом направлении продолжаются.

Следовательно, отмеченные антилейкемические эффекты даратумумаба в сочетании с неларабином при лечении рефрактерного/рецидивирующего Т-ОЛЛ могут стать показанием для включения данных препаратов в протоколы 1-й линии терапии

Т-ОЛЛ у больных с факторами неблагоприятного прогноза.

Успешным примером интеграции таргетных препаратов в 1-ю линию терапии Т-ОЛЛ стал бортезомиб. В исследовании III фазы протокола AALL1231 бортезомиб включен в стандартный BFM-ориентированный протокол у больных Т-ОЛЛ и Т-лимфобластными лимфомами. Оказалось, что в группе больных Т-ОЛЛ, получавших лечение с бортезомибом, 4-летние ОВ и БСВ оказались на 3,7 % выше по сравнению с больными, получавшими лечение по стандартному протоколу. Статистически значимые различия получены в группе больных Т-лимфобластными лимфомами, где при добавлении бортезомиба к стандартному метотрексатсодержащему протоколу 4-летняя ОВ составила  $89,5 \pm 3,6$  %, тогда как без включения бортезомида —  $78,3 \pm 4,9$  % ( $p = 0,009$ ) [16].

В условиях совершенствующихся методов алло-ТГСК и сопроводительной терапии в посттрансплантационном периоде возможно рассмотрение вопроса проведения алло-ТГСК не только от родственного полностью совместимого донора, как обозначено в протоколе ALL IC-BFM 2002, а от любого донора у пациентов группы высокого риска, что наряду с включением таргетных препаратов в протоколы лечения данных больных позволит повысить показатели выживаемости.

### Заключение

Проведение риск-адаптированной терапии Т-ОЛЛ является основой современного лечения, реализованного в протоколе ALL IC-BFM 2002. Благодаря сопроводительной терапии, направленной на элиминацию метотрексата и снижение его токсических эффектов, в рамках проведенного мультицентрового исследования удалось избежать фатальных осложнений и редукции дозы высокоэффективного антилейкемического препарата. Получены высокие показатели 10-летней ОВ у больных групп стандартного и среднего риска, тогда как при Т-ОЛЛ группы высокого риска показатели ОВ остаются неудовлетворительными. Возможными перспективными опциями для данной прогностически неблагоприятной группы больных могут стать включение таргетных препаратов (даратумумаб) и расширение показаний к алло-ТГСК.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Campbell M., Kiss C., Zimmermann M. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized acute lymphoblastic leukemia Intercontinental—Berlin—Frankfurt—Munster 2009 Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(19):3499–511. DOI: 10.1200/JCO.22.01760
- Derwich K., Wachowiak J., Kaczmarek-Kanold M. et al. [Treatment results in children with the standard risk acute lymphoblastic leukemia treated with high dose of methotrexate (5.0 g/m<sup>2</sup>). 11 years of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group experience]. *Przegl Lek* 2006;63(1):7–10. [In Polish].
- Tzoneva G., Perez-Garcia A., Carpenter Z. et al. Activating mutations in the NT5C2 nucleotidase gene drive chemotherapy resistance in relapsed ALL. *Nat Med* 2013;19(3):368–71. DOI: 10.1038/nm.3078
- Schrapppe M., Valsecchi M.G., Bartram C.R. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118(8):2077–84. DOI: 10.1182/blood-2011-03-338707
- Barredo J.C., Synold T.W., Laver J. et al. Differences in constitutive and post-methotrexate folylpolyglutamate synthetase activity in B-lineage and T-lineage leukemia. *Blood* 1994;84(2):564–9.
- Zhang Y., Bai L., Cheng Y. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation may improve long-term survival for children with high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Chin Med J (Engl)* 2022;135(8):940–9. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001999
- Reiter A., Schrapppe M., Ludwig W.D. et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84(9):3122–33.
- Asselin B.L., Devidas M., Wang C. et al. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood* 2011;118(4):874–83. DOI: 10.1182/blood-2010-06-292615
- Sakura T., Hayakawa F., Sugiura I. et al. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. *Leukemia* 2018;32(3):626–32. DOI: 10.1038/leu.2017.283
- Quist-Paulsen P., Toft N., Heyman M. et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in patients 1–45 years treated with the pediatric NOPHO ALL2008 protocol. *Leukemia* 2020;34(2):347–57. DOI: 10.1038/s41375-019-0598-2
- Winter S.S., Holdsworth M.T., Devidas M. et al. Antimetabolite-based therapy in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report of POG study 9296. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(2):179–86. DOI: 10.1002/pbc.20429
- Stary J., Zimmermann M., Campbell M. et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174–84. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.6522
- Bhatla T., Hogan L., Teachey D.T. et al. Daratumumab in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: DELPHINUS Study. *Blood* 2024;blood.2024024493. DOI: 10.1182/blood.2024024493
- Fulcher J., Berardi P., Christou G. et al. Nelarabine-containing regimen followed by daratumumab as an effective salvage therapy and bridge to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary refractory early T-cell precursor lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021;62(9):2295–7. DOI: 10.1080/10428194.2021.1901097
- Dunsmore K.P., Winter S.S., Devidas M. et al. Children's Oncology Group AALL0434: a phase III randomized clinical trial testing nelarabine in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3282–93. DOI: 10.1200/JCO.20.00256
- Teachey D.T., Devidas M., Wood B.L. et al. Children's Oncology Group trial AALL1231: a phase III clinical trial testing bortezomib in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 2022;40(19):2106–18. DOI: 10.1200/JCO.21.02678

## Вклад авторов

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, предоставление материалов исследования, анализ данных, написание и редактирование текста статьи, окончательное одобрение рукописи;

И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Г.А. Алескерова, С.Н. Юлдашева, С.Л. Сабанцев: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи;

О.В. Паина, Н.А. Батманова, Л.С. Зубаровская, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи, окончательное одобрение рукописи.

## Authors' contributions

T.T. Valiev, M.A. Shervashidze: research design development, review of publications on the article topic, provision of research materials, data analysis, article writing and editing, final article approval;

I.V. Osipova, T.I. Burlutskaya, G.A. Aleskerova, S.N. Yuldasheva, S.L. Sabantsev: provision of research materials, final article approval;

O.V. Paina, N.A. Batmanova, L.S. Zubarovskaya, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: research design development, article editing, final article approval.

## ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

М.А. Шервашидзе / M.A. Shervashidze: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

И.В. Осипова / I.V. Osipova: <https://orcid.org/0000-0001-9998-5409>

Т.И. Бурлуцкая / T.I. Burlutskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4043-0366>

Г.А. Алескерова / G.A. Aleskerova: <https://orcid.org/0000-0002-0506-9491>

С.Н. Юлдашева / S.N. Yuldasheva: <https://orcid.org/0000-0003-2614-2560>

С.Л. Сабанцев / S.L. Sabantsev: <https://orcid.org/0009-0002-0269-8011>

О.В. Паина / O.V. Paina: <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

Н.А. Батманова / N.A. Batmanova: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2243>

Л.С. Зубаровская / L.S. Zubarovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

К.И. Киргизов / K.I. Kirgizov: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

С.Р. Варфоломеева / S.R. Varfolomeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

**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 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.