

Острый лейкоз из ранних Т-клеток-предшественников: вопросы диагностики, лечения, описание собственного клинического наблюдения

Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Острый лейкоз из ранних Т-клеток (early T-cell precursor, ETP-ОЛЛ) является новым подвариантом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Для опухолевых бластов характерен уникальный фенотип, включающий признаки как стволовой, так и миелоидной клетки, что значительно усложняет дифференциальную диагностику. Важнейшими диагностическими критериями являются цитогенетические и молекулярно-биологические особенности клеток при ETP-ОЛЛ. На сегодняшний день ведущие международные группы по изучению детского лейкоза проводят исследования в целях разработки новых протоколов лечения ETP-ОЛЛ или оптимизации уже существующих схем химиотерапии за счет включения таргетных препаратов (бортезомиб, руксолитиниб, венетоклакс). В настоящее время проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является обязательной опцией в лечении ETP-ОЛЛ. К одним из перспективных методов лечения (особенно при рецидиве ETP-ОЛЛ) относится CAR-T-клеточная терапия (chimeric antigen receptor of T-cells). В статье обобщены данные о диагностике и терапии, а также описан клинический случай успешного лечения пациентки с ETP-ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, ETP-ОЛЛ, дети, диагностика, лечение, клиническое наблюдение

Для цитирования: Коркина Ю.С., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Острый лейкоз из ранних Т-клеток-предшественников: вопросы диагностики, лечения, описание собственного клинического наблюдения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):107–113.

Информация об авторах

Ю.С. Коркина: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Ю.С. Коркина: разработка концепции и дизайна статьи, обзор литературы по теме статьи, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи, составление резюме

Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, анализ данных, написание текста рукописи, составление резюме

К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна статьи, интерпретация данных

Все авторы: научное редактирование статьи и окончательное одобрение рукописи

Early T-cell precursor leukemia: questions of diagnosis, treatment and description of own clinical case

Yu.S. Korkina, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Early T-cell precursor leukemia (early T-cell precursor, ETP-ALL) is a new subvariant of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Tumor blasts have a unique phenotype, including signs of both stem and myeloid cells. This fact significantly complicates differential diagnosis. Cytogenetic and molecular biological features of cells in ETP-ALL are the most important diagnostic criteria. Nowadays the leading scientific international groups of pediatric leukemia conduct researches to develop new treatment protocols for ETP-ALL or to optimize existing chemotherapy regimens by including targeted drugs (bortezomib, ruxolitinib, venetoclax). Currently, hematopoietic stem cell transplantation is a mandatory option in the treatment of ETP-ALL. Targeted drugs and CAR-T-cell (chimeric antigen receptor of T-cells) therapy are the most perspective ways of possible treatment. In this article there are summarized data on diagnosis and therapy and a description of a successful treatment of a patient with ETP-ALL.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, early T-cell precursor leukemia, children, diagnosis, treatment, clinical case

For citation: Korkina Yu.S., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Early T-cell precursor leukemia: questions of diagnosis, treatment and description of own clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):107–113.

Information about the authors

Yu.S. Korkina: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Authors' contributions

Yu. S. Korkina: concept development and article design, literature review on the topic of the article, data collection, data analysis, writing the text of the article, composing a resume

T. T. Valiev: concept development and article design, data analysis, writing the text of the article, composing a resume

K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: concept development and article design, data interpretation

All authors: scientific edition of the article and final article approval

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.

В 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей лейкоз из ранних предшественников Т-клеток (ETP — early T-cell precursor, ETP-ОЛЛ) был выделен как отдельный подвариант Т-линейного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ). Частота встречаемости ETP-ОЛЛ варьирует от 5 до 36 % всех случаев Т-ОЛЛ. Средний возраст заболевших составляет 12 лет, среди мальчиков ETP-ОЛЛ встречается существенно чаще по сравнению с девочками в соотношении 4:1 [1]. Ранние Т-клеточные предшественники — это лимфоидные клетки, рано мигрирующие из костного мозга в тимус и сохраняющие способность как к Т-линейной, так и к миелоидной дифференцировке. Случаи дифференцировки в направлении В-лимфопоэза не описаны, но у небольшого числа пациентов с ETP-ОЛЛ отмечена коэкспрессия В-клеточных маркеров.

Лимфобласты ETP-ОЛЛ имеют уникальный иммунофенотип с признаками стволовой клетки. Для них характерна экспрессия CD7, CD2 и CD3, а также маркеров миелоидной линии, таких как CD34, CD117, CD13, CD11b, HLA-DR и CD65. Миелопероксидаза отсутствует. Чаще, чем при неETP-ОЛЛ определяют антигены CD33 и CD123. Отсутствует экспрессия антигенов CD1a и CD8. CD5 экспрессируется редко или слабо (определяется менее чем в 75 % бластных клеток). Из-за особенностей лейкозогенеза ETP-ОЛЛ возникают сложности в определении данной нозологии при помощи стандартных цитологических и цитохимических методов, в связи с чем цитогенетические и молекулярно-биологические данные являются решающими для дифференциальной диагностики [2, 3]. У пациентов с ETP-ОЛЛ встречаются мутации *EZH2*, *RAS* и *RUNX1*, редко наблюдаемые при других подвариантах ОЛЛ. По сравнению со случаями ОЛЛ из зрелых Т-клеток, при ETP-ОЛЛ отмечается более высокая частота мутаций сигнального пути FLT3, делеции *NPM1*, мутаций, активирующих ген *HOXA* и слияние *PICALM-MLLT10* [2]. В отличие от Т-ОЛЛ, характеризующегося активацией изменений в *NOTCH1*, ETP-ОЛЛ связан с возникновением aberrаций в генах, кодирующих рецепторы цитокинов и сигнальные молекулы RAS, а также поликомб-репрессивного комплекса 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2).

PRC2 состоит из основных субъединиц EZH2, EED и SUZ12. EZH2 является ферментом PRC2, катализирующим триметилирование гистона H3 по лизину 27 (H3K27me3) и поддерживающим процесс подавления важнейших генов дифференцировки гемопоэза. Мутации в одноименном гене *EZH2*, приводящие к нарушению работы всего ферментативного комплекса, первоначально были идентифицированы у пациентов с клональными миелоидными злокачественными новообразованиями. В дальнейшем изменения структурных составляющих комплекса PRC2 были выявлены с высокой частотой у пациентов с ETP-ОЛЛ (16 % EZH2, 17 % SUZ12 и 13 % EED) и намного реже при неETP-ОЛЛ (5 % EZH2 и 2–4 % SUZ12). Делеция *EZH2* индуцирует гиперметилирование ДНК в клетках-предшественниках тимуса и подавляет экспрессию важных регуляторов дифференцировки ранних Т-клеток. Таким образом, EZH2 защищает ключевые гены регуляции развития Т-клеток, поддерживает их готовность к активации на последующих фазах дифференцировки. Нарушение функции данного фермента инициирует лейкозогенез на этапе развития ранних предшественников Т-клеток [4, 5].

В 20 % случаев ETP-ОЛЛ обнаруживаются мутации фактора транскрипции *RUNX1* [5]. Ген *RUNX1* кодирует альфа-субъединицу фактора связывания ядра (CBFa) гетеродимерного фактора транскрипции, который участвует в нормальной дифференцировке стволовых кроветворных клеток и обладает онко-супрессорными свойствами. Мутации данного гена приводят к образованию и функции аномальных белков, что способствует онкогенезу [6].

Генетические aberrации, приводящие к нарушению цитокинового рецептора и сигнального пути RAS (NRAS, KRAS, FLT3, IL7R, JAK3, JAK1, SH2B3 и BRAF), присутствуют в 67,2 % случаев ETP-ОЛЛ и только в 19 % при неETP-ОЛЛ. Например, ген *IL7R* кодирует альфа-цепь рецептора IL7R. Данный рецептор участвует в лимфопоэзе на ранних этапах. Изменения в *IL7R* приводят к усиленной экспрессии антиапоптотических белков семейства BCL2. Данные мутации генов и эпигенетическая модификация являются общим признаком острого миелоидного лейкоза, но менее распространены при Т- или В-линейных ОЛЛ [7, 8]. На рис. 1 представлены основные этапы развития ETP-ОЛЛ [5].

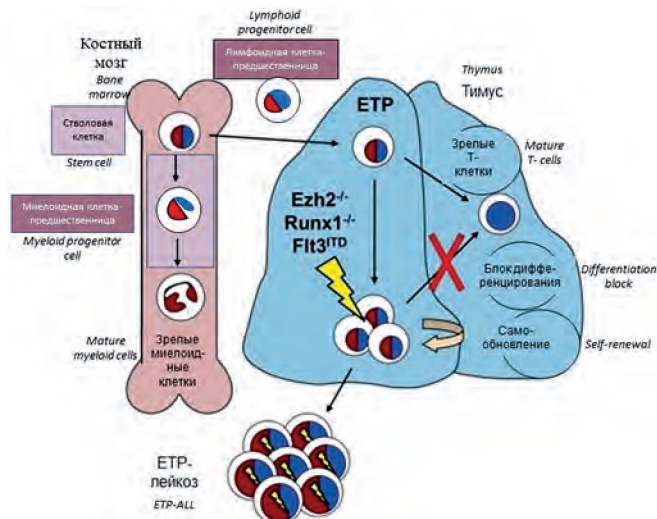


Рис. 1. Схема патогенеза ETP-ОЛЛ [5]

Fig. 1. The scheme of ETP-ALL pathogenesis [5]

Клиническая картина и течение ETP-ОЛЛ аналогичны другим вариантам ОЛЛ: лейкоцитоз (лейкоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$ в 26 % случаев), наличие опухолевого образования средостения (приблизительно в 25 % наблюдений), поражение центральной нервной системы (ЦНС) (в 12 %) [1]. Часто отмечается рефрактерное течение заболевания к проводимой химиотерапии (ХТ). Пациенты имеют крайне высокий риск развития рецидива. При достижении полной морфологической ремиссии может сохраняться персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ) на

42-й и 84-й дни [2]. Отсутствие делеции гамма-участка биаллельного Т-клеточного рецептора (Т-cell receptor, TCR) на опухолевых клетках коррелирует с плохим ответом при проведении фазы индукции [8–10].

На сегодняшний день оптимальная схема ХТ для пациентов с ETP-ОЛЛ не определена. Лечение по стандартным протоколам ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. В табл. 1 приведены результаты общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости для пациентов с ETP-ОЛЛ и неETP-ОЛЛ после проведенного лечения согласно программам различных исследовательских групп [9].

За последние несколько десятилетий отмечается значительный прогресс в лечении как ОЛЛ в целом, так и отдельных подвариантов, в том числе ETP-ОЛЛ. Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первую ремиссию коррелирует с более высокими показателями выживаемости. По результатам единичных исследований пациенты с ETP-ОЛЛ не достигли статистически значимой разницы в показателях БСВ и ОВ по сравнению с пациентами с неETP-ОЛЛ, несмотря на то, что у них персистенция МОБ отмечалась в течение более длительного времени от начала лечения [1]. Следовательно, предварительные данные указывают на то, что риск-адаптированная терапия и возможное проведение алло-ТГСК существенно улучшают прогноз пациентов с ETP-ОЛЛ.

При развитии рецидива или рефрактерном течении ETP-ОЛЛ прогноз становится крайне неблагоприятным.

Таблица 1. Сравнительные результаты терапии пациентов с ETP-ОЛЛ и неETP-ОЛЛ [9, 11–14]

Table 1. Comparative results of ETP-ALL and nonETP-ALL treatment [9, 11–14]

Страна Country	Протокол Protocol	Возраст Age	Доза цитарабина Dose of cytarabine	ОВ, % OS, %		БСВ, % EFS, %	
				ETP ETP	неETP nonETP	ETP ETP	неETP nonETP
Италия Italy	AIEOP	62 %: 1–9 лет, 38 %: > 10 лет 62 %: 1–9 years, 38 %: > 10 years	И: 75 мг/м ² 4-дневный блок, 4 раза К: СД = 4 г/м ² 1,4 курс, СД = 10 г/м ² 3,6 курс Р: 75 мг/м ² 4-дневный блок, 4 раза I: 75 мг/м ² four-day block, 4 times C: TD = 4 г/м ² 1,4 courses, TD = 10 г/м ² 3,6 courses R: 75 мг/м ² four-day block, 4 times	45	90	22	71
США The USA	SJCRH	0,5–18,9 года 0,5–18,9 years	И: 300 мг/м ² 3 дня Р: 300 мг/м ² 1 день ПД: 300 мг/м ² на 3-й и 7-й неделе I: 300 мг/м ² 3 days R: 300 мг/м ² 1 day MT: 300 мг/м ² at 3 and 7 weeks	19	84	22	69
Япония Japan	TCCSG L99-15	1–18 лет 1–18 years	И: 2 г/м ² 8 введений К: 75 мг/м ² 15 введений, 3 г/м ² 4–6 введений I: 2 г/м ² 8 administrations C: 75 мг/м ² 15 administrations, 3 г/м ² 4–6 administrations	68	72	40	70,9
Велико- британия Great Britain	UKALL2003	1–25 лет 1–25 years	И: 75 мг/м ² 4-дневный блок, 4 раза К: 75 мг/м ² 4-дневный блок, 2 раза, 2 г/м ² 6 введений Р: 75 мг/м ² 4-дневный блок, 2 раза I: 75 мг/м ² four-day block, 4 times C: 75 мг/м ² four-day block, 2 times, 2 г/м ² 6 administrations R: 75 мг/м ² four-day block, 2 times	82	91	77	85

Примечание. И – фаза индукции ремиссии; К – фаза консолидации; Р – фаза реиндукции ремиссии; ПД – поддерживающая терапия; СД – суммарная курсовая доза; медиана наблюдения указана при оценке выживаемости от 2 до 10 лет.

Note. I – induction of remission phase; C – consolidation phase; R – reinduction of remission phase; MT – maintenance therapy; TD – total dose; median follow-up survival from 2 to 10 years.

гоприятным, в связи с чем необходимо проводить дальнейшие молекулярно-биологические исследования лейкогенеза и разрабатывать новые таргетные подходы в лечении. В табл. 2 приведены данные о перспективных лекарственных средствах и методах терапии [8, 15, 16].

Венетоклакс

Венетоклакс представляет собой пероральный ингибитор белков семейства BCL-2 и используется у пациентов с хроническим лимфолейкозом и при неходжкинских лимфомах. BCL-2 экспрессируется на стадии DN1 ранних Т-клеточных предшественников (CD44⁺/CD25⁻/CD4⁻ и CD8⁻). Возможность использования венетоклакса при ЕТР-ОЛЛ была продемонстрирована в моделях ксенотрансплантатов лейкозных клеток ЕТР-ОЛЛ, полученных от пациентов. В настоящее время ведется исследование взаимодействия и эффективности применения комбинации венето-

клакса с метотрексатом и цитарабином [2, 8]. При проведении комбинированного лечения венетоклакса с навитоклаксом показатель достижения полной клинико-гематологической ремиссии составил 38 %, из них у 66,7 % пациентов отмечен МОБ-негативный статус.

Руксолитиниб

Гиперактивация пути JAK/STAT часто встречается при ЕТР-ОЛЛ. Фармакологическое действие руксолитиниба заключается в ингибировании как JAK1, так и JAK2, что позволяет использовать данное лекарственное средство в качестве монотерапии. В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование среди пациентов детского возраста с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, в том числе Т-ОЛЛ, получающих руксолитиниб в сочетании со стандартной программой ХТ [2, 8].

Таблица 2. Новые препараты и методы лечения пациентов с ЕТР-ОЛЛ

Table 2. New drugs and treatments for patients with ETP-ALL

Фармакологическая группа <i>Pharmacological group</i>	Название <i>Name</i>	Механизм действия <i>Mechanism of action</i>	Мишень <i>Target</i>	Режим терапии <i>Therapy method</i>
Ингибиторы JAK <i>JAK inhibitors</i>	Руксолитиниб <i>Ruxolitinib</i>	Гиперактивация сигнального пути JAK/STAT (часто встречается при ЕТР-ОЛЛ) <i>Hyperactivation of the JAK/STAT signaling pathway (often in ETP-ALL)</i>	Сигнальный путь JAK <i>JAK signaling pathway</i>	Монотерапия <i>Monotherapy</i>
Анти-CD33 <i>Anti-CD33</i>	Гемтузумаб озогаминин <i>Gemtuzumab ozogamycin</i>	Моноклональное антитело против CD33 (часто экспрессируется при ЕТР-ОЛЛ) <i>Monoclonal antibody against CD33 (often expressed in ETP-ALL)</i>	CD33	Монотерапия <i>Monotherapy</i>
Анти-CD38 <i>Anti-CD38</i>	Даратумумаб <i>Daratumumab</i>	Моноклональное антитело против CD38 (часто экспрессируется при ЕТР-ОЛЛ) <i>Monoclonal antibody against CD38 (often expressed in ETP-ALL)</i>	CD38	Монотерапия или в комбинации с неларабином <i>Monotherapy or in combination with nelarabine</i>
CAR-T	—	Опухоль-специфичные цитотоксические Т-клетки пациента, модифицированные для распознавания различных антигенов клеток ЕТР-ОЛЛ например (CD7, CD5) <i>Tumor-specific cytotoxic patient's T-cells modified to recognize various antigens of ETP-ALL cells, for example (CD7, CD5)</i>	CD5, CD7	Монотерапия <i>Monotherapy</i>
Гипометилирующие средства <i>Hypomethylating agents</i>	Децитабин Азациитидин <i>Decitabine Azacitidine</i>	Регуляция транскрипции генов <i>Regulation of gene transcription</i>	Гиперметилирование ДНК, связанное с мутациями PRC2 <i>DNA hypermethylation associated with PRC2 mutations</i>	Комбинированная терапия, в том числе с венетоклаксом <i>Combination therapy, including with venetoclax</i>
Ингибитор BCL-2 <i>BCL-2 inhibitor</i>	Венетоклакс <i>Venetoclax</i>	Подавление BCL-2, который участвует в лейкогенезе ЕТР-ОЛЛ <i>Suppression of BCL-2, which is involved in ETP-ALL</i>	BCL-2	Монотерапия или комбинированная со стандартными протоколами ХТ ОЛЛ в сочетании с гипометилирующими препаратами, бортезомибом, навитоклаксом <i>Monotherapy or combined with standard ALL chemotherapy protocols of ALL, in combination with hypomethylating drugs, bortezomib, navitoclax</i>
Ингибитор FLT3 <i>FLT3 inhibitor</i>	Гилтеритиниб <i>Gilteritinib</i>	Нарушает передачу сигнала от рецептора FLT3, что приводит к ингибированию пролиферации опухолевых бластных клеток <i>Disrupts signal transmission from FLT3 receptor, which leads to inhibition of the tumor blast cells proliferation</i>	FLT3-ITD, FLT3-D835Y, FLT3-ITD-D835Y	Монотерапия <i>Monotherapy</i>

Гемтузумаб озогамидин

Экспрессия CD33 при ЕТР-ОЛЛ встречается чаще, чем при неЕТР-ОЛЛ (63 % и 17,9 % соответственно). Использование конъюгата, нацеленного на CD33 (гемтузумаб озогамидин), приводит к усилению апоптоза и гибели опухолевой клетки [2].

Даратумумаб

Даратумумаб представляет собой моноклональное антитело к CD38. Возможно применение препарата при рецидивах ЕТР-ОЛЛ, в том числе после алло-ТГСК, с достижением клинко-гематологической ремиссии и МОБ-негативного статуса [8].

Децитабин

Данный препарат является ДНК-деметилирующим агентом, который восстанавливает дифференцировку клеток при ЕТР-ОЛЛ [3]. Его применение возможно при лечении случаев с мутацией PRC2 как в комбинации со стандартными схемами ХТ, так и с венетоклаксом. Он может быть использован при рецидиве заболевания или рефрактерном течении для достижения клинко-гематологической ремиссии и МОБ-негативного статуса [2, 8].

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 2 года, с диагнозом «ЕТР-ОЛЛ, делеция 3'-конца гена *ETV6*, ЦНС статус I» находилась на лечении в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Анамнез жизни пациентки без особенностей. Развивалась согласно возрастным нормам, наследственность неотягощена. Из анамнеза заболевания известно, что манифестация ОЛЛ произошла в июле 2021 г. У пациентки отмечались слабость, повышение температуры тела до фебрильных значений без тенденции к улучшению на фоне проводимой антибактериальной терапии. При выполнении общего анализа крови отмечено наличие бластных клеток в периферической крови, в связи с чем были проведены цитологические, иммунологические и генетические исследования костного мозга. Согласно данным миелограммы пунктат был инфильтрирован бластными клетками с морфологическими чертами лимфоидной дифференцировки, а также визуализировались миелобласты, составляющие 2,0 %, цитохимические характеристики не позволяли исключить наличие 2 лейкоэмических линий: миелоидной и лимфобластной (миелопероксидаза, судан (липиды) в 6–7 % бластов в виде локально расположенных гранул, PAS (гликоген) в единичных бластных клетках в диффузном виде, неспецифическая эстераза отрицательная). Иммунофенотипирование бластных клеток выявило опухолевую популяцию, несущую фенотип $CD5^+CD7^+CD11b^+CD33^+CD34^+CD45^+HLA-DR^+cytCD3^+$. Полученные данные позволили диагностировать ОЛЛ Т-II вариант (ЕТР). Опухолевая популяция характеризовалась кариотипом 46,XX,del(7q),del(12p) [3]; при исследовании методом

флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) была обнаружена делеция 3'-конца гена *ETV6*. Перестройки гена *TLX3* не выявлены. Данных за поражение ЦНС получено не было.

Принимая во внимание результаты вышеперечисленных исследований, по месту жительства был установлен диагноз ЕТР-ОЛЛ. С 14.07.2021 по 03.08.2021 проводилась полихимиотерапия (ПХТ) в рамках протокола ALL-MB-2015. На 15-й день терапии при исследовании пунктата костного мозга отмечался бластоз 90 %, в связи с чем было начато лечение по протоколу противорецидивной терапии ОЛЛ. После завершения блока F1 09.08.2021 пациентка была госпитализирована в НИИ детской онкологии и гематологии в целях дообследования и определения дальнейшей терапевтической тактики.

При поступлении отмечалась гепатоспленомегалия (печень +3 см, селезенка +2 см из-под края реберной дуги), стоматит I–II степени. Состояние пациентки было средней тяжести, температура тела в пределах нормальных значений. Кожные покровы розовые, чистые. Лимфаденопатии не было. По результатам костномозговой пункции сохранялся бластоз 24 %. Ликворограмма оставалась без признаков лейкоэмического поражения на протяжении всего лечения. Принимая во внимание биологические особенности ЕТР-ОЛЛ и высокую резистентность к стандартным протоколам ОЛЛ с последующей возможностью трансформации в ОМЛ, было решено проводить терапию в рамках протокола AML-BFM 2004, блок НАМ. После 1-го курса НАМ (цитарабин 3 г/м², митоксантрон 10 мг/м²), проведенного с 17.08.2021 по 20.08.2021, уровень МОБ составлял 0,05 % (по данным проточной цитофлуориметрии). Для достижения МОБ-негативного статуса коллегиально было принято решение о проведении блока HR3 протокола ALL IC-BFM 2009 (доза цитарабина 2 г/м²) без дексаметазона и онкаспара, так как у пациентки отмечался хороший ответ на терапию цитарабин-содержащими схемами. 21.09.2021–25.09.2021 был проведен блок HR3. После лечения по данным контрольной костномозговой пункции от 12.10.2021 в миелограмме бласты менее 5 %, МОБ – 0,004 % (негативный статус).

Учитывая достижение полной клинко-гематологической и иммунологической ремиссии после 2-го курса ПХТ, было принято решение о проведении следующего курса НАМ с последующей оценкой статуса иммунологической и молекулярной ремиссии для выполнения алло-ТГСК. Так как сиблинг пациентки оказался неполностью совместимым донором, дальнейшая тактика ведения предполагала гаплоидентичную ТГСК от отца. После 3-го курса ПХТ (15.10.2021–18.10.2021) сохранялся МОБ-негативный статус. Перед трансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток в целях снижения риска развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) была проведена TCRαβ/CD19-деплеция. Комбинация треоосульфат 42 г/м² (09.12.2021–13.12.2021), мелфалан 140 мг/м² (12.12.2021) и флударабин 90 мг/м² (09.12.2021–13.12.2021) использовалась

в качестве режима кондиционирования. Также для предупреждения развития выраженной РТПХ за сутки до алло-ТГСК пациентке проведено введение ритуксимаба 100 мг/сут (13.12.2021), тоцилизумаба 100 мг/сут (13.12.2021) и абатацепта 200 мг/сут (13.12.2021). 14.12.2021 выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора $TCR\alpha\beta$ $CD19^+$. Клеточность трансплантата составила $7,7 \times 10^6/\text{кг}$ по CD34-клеткам.

Состояние пациентки после трансплантации сохранялось тяжелым, клинически стабильным. Осложнения после терапии проявлялись в виде трескующей токсикодермии II степени, орофарингеального мукозита I степени, нейтропенического энтероколита II степени, фебрильной нейтропении и кишечной формы РТПХ I степени. Больная получала антибактериальную, противовирусную, противогрибковую терапию, нуждалась в трансфузионной поддержке компонентами крови, также ей проводилась профилактика веноокклюзионной болезни печени и лечение в целях купирования РТПХ. Проводимые мероприятия

были эффективными, развившиеся осложнения купированы. В течение 13 мес после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора пациентка находится в иммунологической ремиссии.

Выводы

Таким образом, ЕТР-ОЛЛ остается малоизученной нозологией. Большое количество случаев заболевания отличается рефрактерным течением, а после завершения терапии часто возникают рецидивы. К сожалению, на сегодняшний день не существует оптимальной схемы лечения ЕТР-ОЛЛ. Мировой опыт и представленный клинический пример позволяют рекомендовать терапию по блоковой программе, основанной на высокодозном цитарабине с последующим проведением алло-ТГСК. Возможно, в ближайшем будущем появятся программы, включающие таргетные препараты (венетоклакс, руксолитиниб, бортезомиб, даратумумаб) в сочетании с высокодозной ХТ и клеточными технологиями, что повысит эффективность лечения ЕТР-ОЛЛ [17–20].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castaneda Puglianini O., Papadantonakis N. Early precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia: current paradigms and evolving concepts. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720929475. doi:10.1177/2040620720929475.
2. Федюкова Ю.Г., Бойченко Э.Г., Попов А.М., Карачунский А.И. Острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-клеток: диагностика и клинические исходы. *Евразийский Союз Ученых*. 2018;7(52):56–60. [Fedyukova Yu.G., Boichenko E.G., Popov A.M., Karachunskiy A.I. Acute lymphoblastic leukemia from early T-cell precursors: diagnosis and clinical outcomes. *Yevraziyskiy Soyuz Uchenykh* = Eurasian Union of Scientists. 2018;7(52):56–60. (In Russ.)].
3. Wang C., Oshima M., Sato D., Matsui H., Kubota S., Aoyama K., Nakajima-Takagi Y., Koide S., Matsubayashi J., Mochizuki-Kashio M., Nakano-Yokomizo T., Bai J., Nagao T., Kanai A., Iwama A., Sashida G. EZH2 loss propagates hypermethylation at T cell differentiation-regulating genes to promote leukemic transformation. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3872–86. doi: 10.1172/JCI94645.
4. Booth C.A.G., Barkas N., Neo W.H., Boukarabila H., Soilleux E.J., Giotopoulos G., Farnoud N., Giustacchini A., Ashley N., Carrelha J., Jamieson L., Atkinson D., Bouriez-Jones T., Prinjha R.K., Milne T.A., Teachey D.T., Papaemmanuil E., Huntly B., Jacobsen S., Mead A.J. *EZH2* and *RUNX1* Mutations Collaborate to Initiate Lympho-Myeloid Leukemia in Early Thymic Progenitors. *Cancer Cell*. 2018;33(2):274–91.e8. doi: 10.1016/j.ccell.2018.01.006.
5. Bernt K.M., Hunger S.P., Neff T. The functional role of PRC2 in Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ETP-ALL) – mechanisms and opportunities. *Front Pediatr*. 2016;4(49):1–7. doi: 10.3389/fped.2016.00049.
6. Zhang J., Ding L., Holmfeldt L., Wu G., Heatley S.L., Payne-Turner D., Easton J., Chen X., Wang J., Rusch M., Lu C., Chen S.C., Wei L., Collins-Underwood J.R., Ma J., Roberts K.G., Pounds S.B., Ulyanov A., Becksfort J., Gupta P., Mullighan C.G. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2012;481(7380):157–63. doi: 10.1038/nature10725.
7. Шарлай А.С., Илларионова О.И., Федюкова Ю.Г., Вержбицкая Т.Ю., Фечина Л.Г., Бойченко Э.Г., Карачунский А.И., Попов А.М. Иммунофенотипическая характеристика острого лимфобластного лейкоза из ранних Т-клеточных предшественников. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(2):66–74. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-66-74. [Sharlai A.S., Illarionova O.I., Fedyukova Y.G., Verzhbitskaya T.Yu., Fechina L.G., Boichenko E.G., Karachunskiy A.I., Popov A.M. Immunophenotypic characteristics of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2019;18(2):66–74. (In Russ.)].
8. Sin C.F., Man P.M. Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnosis, Updates in Molecular Pathogenesis, Management, and Novel Therapies. *Front Oncol*. 2021;11:750789. doi: 10.3389/fonc.2021.750789.
9. Wang X.X., Wu D., Zhang L. Clinical and molecular characterization of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Two cases report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13856. doi: 10.1097/MD.00000000000013856.
10. Jain N., Lamb A.V., O'Brien S., Ravandi F., Konopleva M., Jabbour E., Zuo Z., Jorgensen J., Lin P., Pierce S., Thomas D., Rytting M., Borthakur G., Kadia T., Cortes J., Kantarjian H.M., Khoury J.D. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ETP-ALL/LBL) in adolescents and adults: a high-risk subtype. *Blood*. 2016;127(15):1863–9. doi: 10.1182/blood-2015-08-661702.
11. Conter V., Valsecchi M.G., Parasole R., Putti M.C., Locatelli F., Barisone E., Lo Nigro L., Santoro N., Aricò M., Ziino O., Pession A., Testi A.M., Micalizzi C., Casale F., Zecca M., Casazza G., Tamaro P., La Barba G., Notarangelo L.D., Silvestri D., Basso G. Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood*. 2014;123(10):1470–8. doi: 10.1182/blood-2013-10-532598.
12. Pui C.H., Sandlund J.T., Pei D., Campana D., Rivera G.K., Ribeiro R.C., Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Howard S.C., Hudson M.M., Cheng C., Kun L.E., Raimondi S.C., Behm F.G., Downing J.R., Relling M.V., Evans W.E.; Total Therapy Study XIII at St. Jude Children's Research Hospital. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004;104(9):2690–6. doi: 10.1182/blood-2004-04-1616.
13. Manabe A., Ohara A., Hasegawa D., Koh K., Saito T., Kiyokawa N., Kikuchi A., Takahashi H., Ikuta K., Hayashi Y., Hanada R., Tsuchida M.; Tokyo Children's Cancer Study Group. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica*. 2008;93(8):1155–60. doi: 10.3324/haematol.12365.
14. Vora A., Goulden N., Mitchell C., Hancock J., Hough R., Rowntree C., Moorman A.V., Wade R. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):809–18. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70243-8.
15. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Фармакоэкономический анализ применения гилтеритиниба в лечении взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острых миелоидных лейкозов с мутацией гена *FLT3*. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(1):85–96. [Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Balykina Yu.E., Proskurin M.A. Pharmacoeconomic Analysis of Gilteritinib in the Therapy of Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemias with *FLT3* Mutation. *Klinicheskaya oncogematologia* = Clinical Oncohematology. 2022;15(1):85–96. (In Russ.)].
16. Gutierrez A., Dahlberg S.E., Neuberg D.S., Zhang J., Greblunaite R., Sanda T., Protopopov A., Tosello V., Kutok J., Larson R.S., Borowitz M.J., Loh M.L., Ferrando A.A., Winter S.S., Mullighan C.G., Silverman L.B., Chin L., Hunger S.P., Sallan S.E., Look A.T. Absence of biallelic TCRgamma deletion predicts early treatment failure in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(24):3816–23. doi: 10.1200/JCO.2010.28.3390.
17. McEwan A., Pitiyarachchi O., Viiala N. Relapsed/Refractory ETP-ALL Successfully Treated With Venetoclax and Nelarabine as a Bridge to Allogeneic Stem Cell Transplant. *Hemasphere*. 2020;4(3):e379. doi: 10.1097/HS9.0000000000000379.
18. Lato M.W., Przysucha A., Grosman S., Zawitkowska J., Lejman M. The New Therapeutic Strategies in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4502. doi: 10.3390/ijms22094502.
19. Dai H.P., Cui W., Cui Q.Y., Zhu W.J., Meng H.M., Zhu M.Q., Zhu X.M., Yang L., Wu D.P., Tang X.W. Haploidentical CD7 CAR T-cells induced remission in a patient with TP53 mutated relapsed and refractory early T-cell precursor lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Biomark Res*. 2022;10(1):6. doi: 10.1186/s40364-022-00352-w.
20. Punatar S., Gokarn A., Nayak L., Bonda A., Chichra A., Mirgh S., Bagal B., Tembhare P., Subramanian P., Khattry N. Long term outcome of a patient with relapsed refractory early thymic precursor acute lymphoblastic leukemia treated with daratumumab. *Am J Blood Res*. 2021;11(5):528–33. PMID: 34824885.

Статья поступила в редакцию: 27.06.2022. Принята в печать: 15.12.2022.

Article was received by the editorial staff: 27.06.2022. Accepted for publication: 15.12.2022.