

Роль неларабина в лечении Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии: обзор литературы и результаты собственных исследований

Ю.Ю. ДЬЯКОНОВА¹, О.И. БЫДАНОВ^{1,3}, А.М. ПОПОВ¹, Ю.В. ОЛЬШАНСКАЯ¹, Э.Г. БОЙЧЕНКО²,
О.В. АЛЕЙНИКОВА³, М.А. МАСЧАН¹, Л.Н. ШЕЛИХОВА¹, Д.В. ЛИТВИНОВ¹, Л.А. ХАЧАТРИАН¹,
Н.И. ПОНОМАРЕВА⁴, Л.Г. ФЕЧИНА⁵, Г.А. НОВИЧКОВА¹, Е.Д. ПАШАНОВ¹, А.И. КАРАЧУНСКИЙ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

²СПбГУЗ «Детская городская больница №1», Санкт-Петербург, Россия;

³Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь;

⁴Российская детская клиническая больница Минздрава РФ, Москва, Россия;

⁵Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ собственного опыта применения неларабина при рефрактерных формах/рецидивах Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ) в зависимости от иммунофенотипа и линии терапии.

Материалы и методы. В анализ включены больные с рецидивами или рефрактерными формами Т-ОЛЛ в возрасте от 0 до 18 лет, получавшие терапию неларабином в составе терапевтического элемента R6. У всех больных проводился детальный иммунологический анализ лейкоцитарных клеток с выделением иммуновариантов T1, TII, TIII и TIV. При использовании неларабина как первого терапевтического элемента пациентов относили к группе 1-й линии терапии, всех остальных – ко 2-й. Неларабин применялся в виде внутривенной инфузии в дозе 650 мг/м² 1–5-й день. Для всех больных планирование аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) считали обязательным.

Результаты. С 2009 по 2017 г. 54 пациента с рефрактерными формами/рецидивами Т-ОЛЛ получили лечение неларабином. Бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) в течение 5 лет для всех больных составили 28%, кумулятивный риск рецидивов (КРР) – 27%. БСВ оказалась достоверно выше при применении неларабина в 1-й линии по сравнению с таковым во 2-й линии (34±8% vs 8±8%, p=0,05). У пациентов после алло-ТГСК БСВ составила 51±10%, ОВ – 50±10% и КРР – 39,1±9,5%. Наилучшие результаты достигнуты у пациентов с иммунофенотипом T1. При лечении неларабином случаев смерти, связанной с токсичностью, тяжелых неврологических осложнений и прерываний курса терапии не зарегистрировано.

Заключение. Применение неларабина является эффективной стратегией лечения рецидивирующих и рефрактерных форм Т-ОЛЛ. Лучшие результаты получены у больных с вариантом T1 и при применении препарата в 1-й линии. Оптимальные режимы дозирования могут быть установлены в рамках рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: неларабин, 9-β-D-арабинофуранозилгуанин (ara-G), рецидивы/рефрактерные формы Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, острый лимфобластный лейкоз, иммунофенотипирование Т-ОЛЛ, протоколы «Москва–Берлин».

The role of nelarabine in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia: literature review and own experience

Y.Y. DYAKONOVA¹, O.I. BYDANOV^{1,3}, A.M. POPOV¹, Y.V. OLSHANSKAYA¹, E.G. BOICHENKO², O.V. ALEYNIKOVA³,
M.A. MASCHAN¹, L.N. SHELIKHOVA¹, D.V. LITVINOV¹, L.A. KHACHATRYAN¹, N.I. PONOMAREVA⁴, L.G. FECHINA⁵,
G.A. NOVICHKOVA¹, E.D. PASHANOV¹, A.I. KARACHUNSKIY¹

¹Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow, Russia;

²СПбГУЗ «Children City Hospital №1, Saint-Petersburg, Russia;

³Республиканский Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Republic of Belarus;

⁴Russian Children Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁵Regional Children Clinical Hospital №1, Ekaterinburg, Russia

Aim. The analysis of experience of nelarabine use in refractory/relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) depending on the immunophenotype and the line of therapy.

Materials and methods. All the patients with relapsed or refractory T-ALL aged from 0 to 18 years who received treatment with nelarabine as a part of the therapeutic element R6 were included in the study. For all patients a detailed immunological analysis of leukemia cells with discrimination of immunological variants T1, TII, TIII or TIV was performed. Patients administered with nelarabine as a first therapeutic element were referred to the first-line therapy group, other patients were referred to the second-line therapy group. Nelarabine was administered as intravenous infusion at a dose of 650 mg/m², on days 1-5. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) was considered for all patients.

Results. From 2009 to 2017, 54 patients with refractory/relapsed T-ALL were treated with nelarabine. Five-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) was 28% for all patients, cumulative risk of relapse (CIR) was 27%. EFS was significantly higher in nelarabine first-line therapy group in comparison with second-line therapy group (34±8% vs 8±8%, p=0,05). In patients after allo-HSCT EFS, OS and CIR were 51±10%, 50±10% and 39,1±9,5% accordingly. The best results were achieved in patients with T1 immunophenotype. No toxicity-related mortality as well as severe neurologic complications or discontinuation of therapy associated with use of nelarabine were reported.

Conclusion. The use of nelarabine is an effective strategy for the treatment of relapsed and refractory T-ALL. The best treatment outcomes were obtained in patients with T1 immunophenotype and in the first-line therapy group. Optimal dosage regimens can be established during controlled clinical trials.

Keywords: nelarabine, 9-β-D-arabinofuranosylguanine (ara-G), relapsed/refractory T cell acute lymphoblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, T-ALL immunophenotyping, Moscow-Berlin protocol.

Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 БСВ – бессобытийная выживаемость
 КР – кумулятивный риск
 МОБ – минимальная остаточная болезнь
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ОВ – общая выживаемость
 ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
 ППР – полная продолжительная ремиссия
 ПР – полная ремиссия
 ПХТ – полихимиотерапия
 ПЭГ – пегилированная аспарагиназа
 ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ТКМ – трансплантация костного мозга
 Т-ЛБЛ – Т-клеточная лимфобластная лимфома
 Т-ОЛЛ – Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз
 ALL-MB 2008/2014 – протоколы лечения первичного ОЛЛ группы «Москва—Берлин»
 ALL-REZ BFM – противорецидивные протоколы группы БФМ
 ALL-REZ 2014 – противорецидивный протокол НМИЦ ДГОИ, версия 2014 г.
 ALL-REZ 2016 – противорецидивный протокол НМИЦ ДГОИ, версия 2016 г.
 ara-G – 9-β-D-арабинофуранозилгуанин

ara-GMP – арабинофуранозилгуанинмонофосфат
 ara-GTP – арабинофуранозилгуанинтрифосфат
 VFM – серия протоколов немецкой группы «Берлин–Франкфурт–Мюнстер»
 AVFM усиленные «augmented» протоколы группы «Берлин–Франкфурт–Мюнстер»
 COG – children oncology group – группа по детской онкологии, США
 СМТХ – средние дозы метотрексата
 dGUO – дезоксигуанозин
 dGTP – дезоксигуанозинтрифосфат
 dCyd – дезоксицитидинкиназа
 FAS – инициальный мембранный рецептор внешнего апоптотического пути, воздействие на который приводит к активации каспаз
 HD MTX – высокие дозы метотрексата
 PNP – пурин-нуклеозид-фосфорилаза
 ТТ – интратекальная терапия тремя препаратами (метотрексат+цитарабин+дексаметазон)
 TRD – смерть, связанная с терапией
 t^{1/2} – время полувыведения
 ⊗ – стратификация на группы риска (на графических схемах)
 □ – графическое изображение блока химиотерапии или терапевтического элемента (на графических схемах)

Т-клеточные лимфоидные злокачественные заболевания имеют характерные биохимические, иммунологические и клинические симптомы, отличающие их от не Т-клеточных злокачественных заболеваний [1–4]. Примером является наблюдение о том, что лейкоэмические клетки Т-клеточного происхождения образуют меньше полиглютаматов метотрексата, чем таковые при В-линейном остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ). Это привело к мысли о необходимости интенсификации терапии метотрексатом для достижения оптимального ответа [5]. Такие достижения, как внедрение высокодозной мультиагентной химиотерапии, значительно улучшили бессобытийную выживаемость (БСВ) у детей с Т-клеточными формами ОЛЛ (Т-ОЛЛ) с 15–20% три десятилетия назад до приблизительно

но 75% при применении новых режимов [6, 7]. Однако, несмотря на дальнейшие попытки интенсификации терапии, показатели выживаемости, по всей видимости, стабилизировались. К началу XXI века стало очевидным, что дальнейшая интенсификация существующих режимов химиотерапии «старыми препаратами» вряд ли существенно улучшит результат. Кроме того, высокодозная химиотерапия связана с повышенным риском токсичности, поздних побочных эффектов и вторичных злокачественных заболеваний. Поэтому создание новых агентов с улучшенными профилями эффективности и безопасности для больных с Т-клеточными злокачественными заболеваниями является очень важной задачей. Принимая во внимание доказанную эффективность антиметаболитов, таких как метотрексат и

Сведения об авторах:

Дьяконова Юлия Юрьевна – врач-гематолог отд-ния онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева; <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>
Быданов Олег Иванович – н.с., специалист по биостатистике и базам данных республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии Республики Беларусь; <http://orcid.org/0000-0003-3232-2322>
Попов Александр Михайлович – к.м.н., заведующий лабораторией иммунофенотипирования НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева; <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Ольшанская Юлия Вячеславовна – к.м.н., зав. лабораторией молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева; yuliaolshanskaya@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Бойченко Эльмира Госмановна – д.м.н., зав. отд-нием онкогематологии СПб ГБУЗ «Детская городская больница №1»; <http://orcid.org/0000-0002-2731-4531>
Алейникова Ольга Витальевна – д.м.н., профессор, директор республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии Республики Беларусь; <http://orcid.org/0000-0003-0143-1921>
Масчан Михаил Александрович – д.м.н., зам. генерального директора, директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева; <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Шелихова Лариса Николаевна – к.м.н., заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №1 НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева; <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
Хачатрян Лили Альбертовна – кандидат медицинских наук, зав. боксированным отделением гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева
Литвинов Дмитрий Витальевич – к.м.н., зам. медицинского директора, главный врач НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева; <http://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
Пономарева Наталья Игоревна – зав. отделением онкогематологии и химиотерапии РДКБ, г. Москва; <http://orcid.org/0000-0003-4532-6613>
Фечина Лариса Геннадиевна – к.м.н., руководитель центра детской гематологии и онкологии областной детской больницы г. Екатеринбург; <http://orcid.org/0000-0002-1885-3912>
Новичкова Галина Анатольевна – д.м.н., заместитель генерального директора по научно-клинической работе, медицинский директор НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева; <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Пашанов Евгений Данилович – д.м.н., зав. отделом научного проектирования и контролируемых клинических исследований НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева; <http://orcid.org/0000-0003-0080-3367>

Контактная информация:

Карачунский Александр Исаакович – д.м.н., зам. генерального директора, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева; aikarat@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

цитарабин в режимах лечения Т-ОЛЛ и Т-клеточной лимфоцитарной лимфомы (Т-ЛБЛ), создание аналогов естественных нуклеозидов на основе пурина с преимущественной цитотоксичностью к Т-лимфоцитам может быть многообещающей стратегией. Неларабин (2-амино-9-β-D-арабинозил-6-метокси-9Н-гуанин, известный так же как соединение GW506U78) является пролекарством такого «ложного» нуклеозида, как ага-G (9-β-D-арабинофуранозилгуанин). Препарат одобрен американским Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) для лечения рецидивов/рефрактерных форм Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ у взрослых и детей по ускоренной схеме [8]. В данной статье мы расскажем кратко поучительную историю создания неларабина, а также рассмотрим химию, фармакологию, клинические данные и собственный опыт применения этого многообещающего лекарства, потенциал которого до конца еще не изучен.

История открытия

История синтеза и открытия ага-G довольно интересна [9]. Изначально ага-G был синтезирован доктором Гертрудой Элион (Dr. Gertrude Elion) более 50 лет назад. Она и доктор Джордж Хитчингс (Dr. George Hitchings) работали над созданием новых иммуносупрессивных препаратов в лаборатории фармакологической компании Buitoughs Wellcome (BW). Ага-G смоделирован в результате детального изучения очень редкого генетического заболевания – дефицита пурин-нуклеозид-фосфорилазы (PNP). Эта болезнь приводила к селективной Т-клеточной лимфопении и как следствие к иммунодефицитному состоянию [10–12]. При этом обнаружено селективное накопление в Т-лимфоцитах различных соединений гуанина. Таким образом возникла идея создать нуклеозидный аналог именно гуанина, а не аденина (как во всех других случаях нуклеозидных аналогов на основе пурина). Хотя ага-G исходно создавался как иммунодепрессант, однако его активность в этом качестве в скрининговых тестах оказалась довольно слабой. Вследствие этого препарат убрали «с глаз долой» и 20 лет он пролежал на полке в лаборатории доктора Гертруды Элион. В 1983 г. она, занимаясь интенсивно с молодыми ординаторами и студентами медиками в Медицинском центре Университета Дюка, вспомнила о нем и передала образец ага-G в маленьком черном стеклянном пузырьке с усеченной притертой крышечкой Джоан Куртцберг (Joanne Kurtzberg) [9], тогда еще юной сотруднице, работавшей в лаборатории доктора Мичила Хершфильда (Michael Hershfield) с клетками человеческих и мышинных Т-клеточных лейкозов и лимфом, чтобы проверить его на активность против данных клеточных линий. Препарат показал выраженную цитотоксическую активность в этих преclinical моделях как *in vitro*, так и *in vivo*, поэтому была выдвинута гипотеза о том, что это средство может быть эффективно против лимфолиферативных злокачественных заболеваний Т-клеточного происхождения у человека [12, 13]. Однако главной проблемой производства и особенностью нового лекарства оказалась его плохая растворимость в воде, что затрудняло создание фармакологической формы для внутривенного введения. Поэтому Гертруда Элион со своей командой придумала пролекарство ага-G под кодовым названием комплекс 506U78 путем присоединения в 6-м положении метоксигруппы. Это резко (в 10 раз) увеличило его водорастворимость, а метоксигруппа затем в организме удалялась путем дезаминирования с помощью фермента дезаминазы. Клиническое исследование I фазы началось в 1993 г. Сразу с самого начала и взрос-

лые, и дети с рефрактерными формами Т-клеточного ОЛЛ стали отвечать на новое лекарственное средство. При этом у 20% больных, главным образом взрослых, зарегистрировали умеренную и обратимую сонливость. С эскалацией дозы увеличивалась и нейротоксичность, в основном проявлявшаяся в виде периферической нейропатии. Периферическая нейропатия протекала тяжелее у тех больных, у кого ранее была зарегистрирована винкристиновая токсичность либо поражение нервов от других причин. Таким образом, нейротоксичность оказалась основным дозозаменяющим фактором. Тем не менее, из-за выраженной активности препарата у больных с Т-ОЛЛ исследование I фазы быстро расширили в течение нескольких лет для того, чтобы обеспечить доступ к лекарству всем нуждающимся пациентам. В это же время произошло слияние BW с Glaxo, и возникла компания Glaxo Wellcome. Сразу после слияния новая компания решила отказаться от производства комплекса 506U78 (будущий неларабин), поскольку тогда все не собиралась заниматься производством орфанных лекарств от редких болезней. Но только благодаря невероятным усилиям, которые предприняла Гертруда Элион по спасению препарата, удалось убедить GW продолжать поддерживать производство и испытания неларабина [9].

Механизм действия

Как правило, аналоги нуклеозидов, такие как цитарабин, являются пролекарствами. Но они в дальнейшем в организме человека преобразовываются в активную трифосфатную форму в результате серии шагов ферментативного фосфорилирования и затем включаются в ДНК [14, 15]. Эти агенты оказались очень эффективными при лечении гемобластозов, включая Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ. В особенности большой клинический интерес вызвали аналоги нуклеозида гуанина после открытия того, что генетический дефицит PNP приводит к глубокой Т-клеточной лимфопении [16]. PNP является широко распространенным ферментом, и его дефицит приводит к нарушению критически важного пути реутилизации пуринов, приводя к увеличению в плазме дезоксигуанозина (dGuo) и к внутриклеточному накоплению трифосфатов дезоксигуанозина (dGTP) [11, 16]. С помощью искусственно созданных моделей дефицита PNP было показано, что ага-G оказался токсичным именно для Т-лимфоцитов и клеток предшественников Т-клеточного происхождения. В то же время В-лимфоциты и их предшественники не накапливали dGTP в высокой концентрации и оказались менее чувствительны к дезоксигуанозину [17–19]. Несмотря на специфичность воздействия на Т-лимфоциты, клиническое использование аналога дезоксигуанозина ага-G оказалось затруднено из-за его плохой растворимости [20]. Поэтому, как описано выше, было создано 6-метокси пролекарство арабинофуранозилгуанина под названием неларабин, которое оказалось в 10 раз более водорастворимым, чем ага-G [21]. Неларабин является субстратом для аденозиндезаминазы, конвертирующей пролекарство в ага-G (рис. 1). Ага-G попадает в клетки Т-клеточного происхождения с помощью двух активных нуклеозидных транспортных систем, отличающихся по их чувствительности к ингибированию нитробензилтиоинозином [22]. Однако это ингибирование не является фактором, ограничивающим скорость клеточного метаболизма. Скорее всего, таким фактором является начальная конвертация нуклеозида в его монофосфат (ага-GMP) с помощью ферментов дезоксцитидин (dCyd) и дезоксигуанин киназ [15]. Ага-GTP впоследствии конкурирует с dGTP в лейкоцитарных клетках за инкорпорацию в ДНК [23].

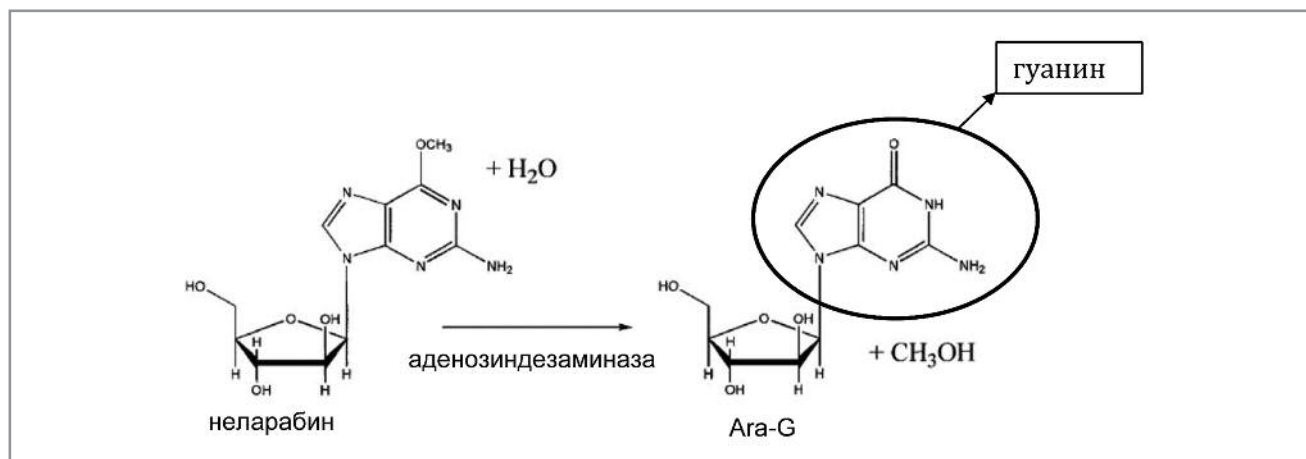


Рис. 1. Неларабин и нуклеозидный аналог ara-G.

Инкорпорация ara-GTP в ДНК ингибирует синтез ДНК, что приводит к преждевременному прекращению репликации цепи и апоптозу [24]. Кроме того, при исследовании селективной Т-клеточной цитотоксичности обнаружили, что в дополнение к более высокому накоплению ага-GTP в Т-лимфоцитах происходит индукция FAS-опосредованного пути гибели клеток, что еще более усиливает уничтожение Т-клеток [25].

Фармакодинамический профиль неларабина

Неларабин быстро конвертируется в ага-G, который в свою очередь фосфорилируется до ага-G трифосфата (ага-GTP). Именно это соединение, по всей видимости, обладает основным цитотоксическим действием при Т-клеточных злокачественных заболеваниях [21, 26]. При этом более высокие концентрации ага-GTP наблюдались у больных, ответивших на терапию, по сравнению с таковыми у пациентов с отсутствием ответа на лечение. Это позволяет предположить, что ответ на терапию в каждом конкретном случае частично определяется факторами, влияющими на фосфорилирование ага-G до ага-GMP и далее до ага-GTP у данного больного [27–29]. Далее кратко изложены основные положения, касающиеся фармакодинамики и фармакокинетики неларабина и нуклеозидного аналога ara-G.

- Главный механизм действия ага-GTP в Т-лимфоцитах реализуется через конкуренцию с дезоксирибозинтрифосфатом за инкорпорацию в ДНК. Ага-GTP является «ложным» нуклеотидом и как таковой он предотвращает репликацию ДНК путем блокирования присоединения других дезоксирибонуклеотидов к цепи, приводящему к ингибированию синтеза ДНК, к фрагментации молекулы ДНК с большой молекулярной массой и к гибели клеток [26].

- Ага-GTP, в отличие от других аналогов нуклеозидов, достигает концентраций в линиях клеток-предшественников Т-клеточного происхождения в 20–40 раз выше, чем таковые в В-лимфоцитах [30], и поэтому его применение в первую очередь приводит к гибели Т-клеток [25, 29]. Более высокая концентрация ага-GTP в Т-лимфоцитах по всей видимости определяет Т-клеточную селективную токсичность, однако другие факторы также могут иметь значение, например, резистентность не-Т-клеточных лимфоцитов к ага-G и активация FAS-опосредованного пути индукции апоптоза в Т-, но не В-лимфоцитах [25, 29].

- В Т-клеточных линиях человека степень цитотоксичности неларабина оказалась аналогична таковой у собственно аналога нуклеозида ага-G (концентрации, приводящие к 50% ингибированию, составили 0,31–4,4 и 0,31–5,0 мкмоль соответственно), и она оказалась в 20 раз больше, чем в В-лимфоцитах [30].

- Клинический ответ на лечение неларабином может быть связан с интенсивностью накопления ага-GTP в клетке [27–29]. В клиническом исследовании I фазы у пациентов с различными типами гемобластозов ($n=26$), Т-лимфоциты аккумулировали больше ага-GTP, чем лейкомицетические клетки при других типах злокачественных гематологических заболеваний, а также чем нормальные мононуклеарные клетки ($p=0,0008$). При этом содержание ага-GTP оказалось выше в клетках больных, ответивших на терапию, по сравнению с таковой у пациентов, резистентных к лечению (медиана концентрации составила 157 мкмоль/л против 44 мкмоль/л; $p=0,0005$) [27].

- Аналогично в исследовании II фазы у больных с острой и индолентной лейкемией ($n=13$) средняя пиковая внутриклеточная концентрация ага-GTP оказалась в 30 раз выше в лейкомицетических клетках семи пациентов, достигших полной ремиссии, частичных или гематологических ответов по сравнению с таковой у пациентов, не ответивших на терапию (890 мкмоль/л против 30 мкмоль/л; $p=0,001$) [28].

Фармакокинетический профиль неларабина

- После внутривенного введения неларабин быстро метаболизируется О-деметилированием до ага-G с помощью фермента аденозин-дезаминазы, имеющейся в избытке в эритроцитах и в паренхиматозных органах [26, 31]. Фармакокинетика повторных доз неларабина оказалась предсказуемой и аналогична таковой после однократного применения препарата [32].

- В результате интенсивного метаболизма неларабин быстро исчезает из крови, и экспозиция тканей с ага-G оказывается намного длительнее, чем с его пролекарством – неларабином [26, 31]. У взрослых пациентов после внутривенной инфузии препарата в дозе 1500 мг/м² в течение 2 ч средние пиковые концентрации в плазме для неларабина и ага-G составили соответственно 13,9 и 115 мкмоль/л, и соответствующие результаты в области средних значений кривой за-

висимости «концентрация–время» от ноля времени до бесконечности оказались равными 13,5 и 571 мкмоль/ч/л [31].

- Еще один эффект быстрого преобразования в ага-G заключается в том, что период полувыведения из плазмы ($t_{1/2}$) неларабина значительно короче по сравнению с таковым для аг-G (30 мин против 3 ч соответственно) [32].

- Ага-G транспортируется в лимфобласты, где он фосфорилируется в основном дезоксицитидин и дезоксигуанозин киназами до цитоплазматического метаболита ага-GTP [2]. Ага-GTP удерживается в клетке в течение длительного времени, в результате этого его $t_{1/2}$ фактически не удается определить [32]. Однако его явное длительное присутствие внутри клеток ($t_{1/2} > 24$ ч) соответствует стратегии назначения через день, которая применяется у взрослых больных, но не у детей [31].

- Как неларабин, так и ага-G широко распределяются по всему организму. Самые высокие уровни радиоактивности после однократной инфузии меченого радиоактивным изотопом ^{14}C неларабина обнаружены в почках, желчном пузыре, печени и селезенке, и в более низкой концентрации определялись в центральной нервной системе [30]. Исследования *in vitro* показывают, что ни неларабин, ни ага-G существенно не связаны с белками плазмы крови (<25%) и что это связывание не зависит от их концентраций в плазме вплоть до значений в 600 мкмоль/л [32].

- Несмотря на то, что неларабин в основном метаболизируется до ага-G, который затем гидролизует до гуанина, часть неларабина подвергается гидролизу до метилгуанина, который метаболизируется до гуанина посредством О-деметилирования. В свою очередь гуанин распадается на ксантин и мочевую кислоту [32].

- У взрослых больных небольшие количества неларабина и ага-G элиминируются почками [32]. После однократной внутривенной инфузии неларабина средние доли от введенной дозы, экскретируемые с мочой в виде неизмененных субстанций неларабина и ага-G, составили 5,3 и 23,2% соответственно [32]. В среднем соответствующие значения почечного клиренса составили 9,0 и 2,6 л/ч/м² [32].

- В целом исследования I фазы не обнаружили существенных различий в фармакокинетике неларабина у детей и взрослых пациентов, а также между больными мужского и женского пола [26]. Суммарные данные из исследований I фазы у больных, получивших дозы 104–2900 мг/м², показали, что средний клиренс неларабина в 1-й день терапии у взрослых и детей составил 138 и 125 л/ч/м². Клиренс ага-G оказался равным 9,5 л/ч/м² у взрослых и 10,8 л/ч/м² у детей [32].

- У взрослых больных с легким или умеренным нарушением почечной функции наблюдалось снижение клиренса ага-G. По сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией клиренс препарата оказался на 7% ниже у больных с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина [ClCR]=50–80 мл/мин). Поэтому у больных с нарушением функции почек (ClCR < 50 мл/мин) рекомендуется тщательный мониторинг токсичности. Однако в отсутствии данных о применении неларабина у больных с умеренным и тяжелым нарушением почечной функции, какие-либо рекомендации касательно дозировок в этих случаях отсутствуют [32].

- В исследованиях *in vitro* неларабин или ага-G не оказывали никакого влияния на изоферменты 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4 цитохрома P450 в печени. Таким образом, неларабин не имеет клинически значимых взаимодействий с препаратами, метаболизируемыми этими изоферментами [32].

- Учитывая механизм действия, рекомендуется, чтобы неларабин не использовался в комбинации с ингибиторами

аденозиндезаминазы, такими как пентостатин, поскольку они могут уменьшать конвертацию неларабина в ага-G, снижая таким образом его эффективность [32].

Клиническая эффективность

В исследовании I фазы неларабин применяли внутривенно как у взрослых, так и у детей, страдающих Т-ОЛЛ/лимфобластной лимфомой в дозах 5–75 мг/кг/сут в виде внутривенной инфузии в течение 1 ч 5 дней подряд с повтором цикла каждые 21 – 28 дней [33]. Серьезная нейротоксичность появилась при достижении дозы 40 мг/кг у взрослых и 60–75 мг/кг у детей. Нейротоксичность проявлялась в виде сонливости, тремора, мышечной слабости, атаксии и судорог. Поэтому рекомендуемые дозы во II фазе исследования составляли 30 мг/кг для взрослых и 40 мг/кг для детей, что было эквивалентно дозе в 1,2 г/м²/сут для обеих групп больных.

После успешного завершения I фазы два исследования II фазы проведены при рецидивах или рефрактерных формах Т-ОЛЛ/лимфобластной лимфомы: одно – у детей, другое – у взрослых больных [8, 34]. Доза при внутривенном введении и график применения неларабина у детей и взрослых составляли 650 мг/м² ежедневно в течение 5 дней и 1,5 г/м² в дни 1, 3 и 5 соответственно. Лечение повторялось каждый 21-й день. У детей уровень всех ответов составил 23%, при этом у 13% пациентов зарегистрирован полный ответ. У взрослых больных уровень ответа на лечение неларабином в целом составил 41%, из них полностью ответили 31%. Неврологическая токсичность являлась главным фактором, лимитирующим дозу как для детей, так и для взрослых. Таким образом, в обеих клинических группах неларабин хорошо переносился и показал значительную противоопухолевую активность при рецидивах или рефрактерных формах Т-ОЛЛ/лимфобластной лимфомы. В результате проведенных исследований в 2005 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США выдало по ускоренной процедуре разрешение для лечения неларабином пациентов с рецидивами или рефрактерными формами Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии/лимфобластной лимфомы, по крайней мере после двух предшествующих режимов химиотерапии [8].

В настоящее время оценка профиля токсичности и анализ эффективности основываются на двух «опорных» исследованиях III и IV фазы, опубликованных в 2015 и 2017 гг. [35, 36]. Прежде всего это рандомизированное исследование группы COG (AALL0434) о применении неларабина у детей с первичным Т-ОЛЛ [35]. Основной химиотерапии здесь являлся интенсифицированный режим VFM (ABFM) с фазами «внутренней» поддерживающей терапии (IM) и отсроченной интенсификации (DI) [37]. В этом исследовании были два варианта рандомизации. Первая рандомизация представляла сравнение двух различных методов терапии метотрексатом, а именно метод с высокодозным метотрексатом (5 г/м² за 24 ч; HD MTX) с введением лейковорина под контролем концентрации метотрексата [38] и параллельно применением меркаптопурина [38–40] сравнивался с так называемым режимом Capizzi: применение средних доз метотрексата (СМТХ), без сопроводительной терапии лейковорином с дополнительным введением ПЭГ-аспарагиназы [37, 41]. Вторая рандомизация заключалась в том, что часть пациентов получала шесть 5-дневных курсов неларабина, а у части больных протокол проводился без них. Таким образом, в исследовании AALL0434 был применен двухфакториальный дизайн с двумя, описанными

выше, вариантами рандомизации. В данной публикации, однако, описаны только результаты применения неларабина с точки зрения безопасности его использования или токсичности. В исследование включали пациентов в возрасте от 1 года до 30 лет с первично диагностированным Т-ОЛЛ в период с января 2007 по февраль 2010 г. и соответствующие критериям высокого риска (отсутствие ремиссии в конце индукции). Всего таких больных за указанный период и соответствующих описанным выше критериям зарегистрировано 94. Из них 47 пациентов лечили неларабином и 47 получали лечение без него. В каждом методе 24 больных попали в результате рандомизации на режим «Capizzi», а 23 – на HD MTX. Статистический анализ показал, что не обнаружено никаких различий между группами касательно как неврологической токсичности (сенсорная и моторная нейропатия, судороги, экстрапирамидные симптомы, энцефалопатия, нарушения сознания), так и гематологической токсичности, а также летальности, связанной с терапией. При этом анемия и тромбоцитопения III и IV степени достоверно чаще встречались как раз в группе больных, не получавшей неларабин. Опыт группы COG с неларабином в исследованиях AALL00P2 и AALL0434 [35, 42] показал, что в то время как при применении данного препарата наблюдается значительная нейротоксичность в случаях интенсивно пролеченных пациентов с Т-ОЛЛ, он хорошо переносится у первичных больных. Анализ окончательных результатов AALL0434, только что представленный на 29-й ежегодной конференции международной исследовательской группы BFM (Хельсинки, 19–20 мая 2018 г.), показал достоверно лучшие результаты в исследовании неларабина в 1-й линии терапии, особенно для контроля за нейролейкемией [43]. Среди 336 больных с Т-клеточной лейкемией, которые не получали неларабин в 1-й линии терапии, зарегистрировано 14 изолированных и 8 комбинированных рецидивов в центральную нервную систему, в то время как таковых среди 323 больных, получивших неларабин в 1-й линии, оказалось 1 и 2 соответственно ($p=0,0001$).

Второе исследование, опубликованное в 2017 г., представляло из себя анализ эффективности неларабина у детей и молодых взрослых с рецидивами и рефрактерными формами Т-ОЛЛ [36]. Это было международное мультицентровое обсервационное открытое исследование IV фазы, проводимое в 17 центрах из 8 стран Европы. Пациенты получали как минимум один курс монотерапии неларабином в дозе 650 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии с 1-го по 5-й день с повтором каждого такого блока по возможности через 21 день. Изначально в исследование предполагалось включить 40 больных с рецидивами или рефрактерными формами Т-ОЛЛ с отсутствием эффекта после 2 курсов или более предшествующей химиотерапии, однако из-за различных организационных и логистических проблем в анализ вошли только 28 больных. Из 28 пациентов 10 (36%) полностью завершили исследование, а 17 (61%) – погибли, один больной потерян из-под наблюдения. Побочные эффекты, типичные для неларабина, наблюдались в 46% случаев, но ни в одном из них они не являлись основанием для прерывания терапии или выхода из исследования. У 11 (39%) больных достигнута полная ремиссия, при этом у 13 (46%) пациентов из 28 ответ на лечение оказался достаточным для того, чтобы провести им трансплантацию костного мозга (ТКМ). Из этих 13 больных 10 в течение минимум года после ТКМ живы, и 7 из них остаются в полной продолжительной ремиссии. Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех больных составила 6,5 мес, однако она так и не была достигнута у ответивших на лечение неларабином.

Результаты собственных исследований

Начиная с 2009 г. в Институте детской гематологии, онкологии и иммунологии (сейчас НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева) мы также начали у детей, страдающих рецидивами и рефрактерными формами ОЛЛ, применять неларабин. Мы решили проанализировать собственный опыт терапии пациентов с рефрактерными формами и рецидивами Т-клеточного варианта ОЛЛ, получавших неларабин в составе различных блоков с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в случае достижения ремиссии. Точность иммунофенотипирования опухолевых клеток и проведение его только в одной центральной референсной лаборатории позволили различать Т-ОЛЛ в зависимости от иммунологического варианта. Кроме того, если у части больных неларабин применяли в качестве режима спасения после неудач предшествующей химиотерапии, то у других пациентов он являлся терапевтическим компонентом в противорецидивных исследованиях ALLREZ 2014 и 2016. В данной статье мы проанализировали опыт применения неларабина при лечении рефрактерных форм/рецидивов Т-ОЛЛ как в зависимости от иммунофенотипа (ТI, ТII, ТIII, ТIV), так и в зависимости от линии терапии.

Материалы и методы

В период с 01.06.2009 по 01.09.2017 зарегистрировано 54 пациента, получивших неларабин. Основная часть из них (46 больных) получала терапию в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Кроме того, в исследование включены больные из РДКБ (2 пациента), Санкт-Петербурга (3 пациента), Екатеринбурга (1 пациент) и Минска (2 пациента).

Все больные включались в анализ, если соответствовали следующим критериям:

1. Диагноз Т-ОЛЛ.
2. Первично-рефрактерное течение заболевания или возникновение первого либо повторного рецидива.
3. Возраст от 0 до 18 лет.
4. Терапия препаратом неларабин в составе блоков, входящих в соответствующий протокол химиотерапии.
5. Лечение пациента в клиниках, давших согласие на участие в исследовании: НМИЦ ДГОИ, РДКБ (Москва), ОДКБ №1 (Екатеринбург), ДГБ №1 (Санкт-Петербург) и РНПЦ ДГО (Минск, Республика Беларусь).

Диагностика рецидива ОЛЛ проводилась во всех случаях общепринятыми методами путем цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга с морфологической оценкой согласно FАВ-критериям. Определение антигенного профиля опухолевых клеток в костном мозге проводили согласно стандартам иммунофенотипирования, принятым в научно-клинической мультицентровой кооперативной группе «Москва–Берлин» [44]. Согласно этим критериям диагноз Т-ОЛЛ ставился в случае, если blasts экспрессировали CD7 и цитоплазматический CD3. Степень зрелости опухолевых клеток определяли по наличию экспрессии CD2, CD5, CD1a, CD3, а также Т-клеточных рецепторов (ТкР) на клеточной мембране. Популяция считалась позитивной по какому-либо антигену, если он экспрессировался более чем на 20% клеток при мембранном окрашивании или более чем на 10% клеток при внутриклеточном [44]. В соответствии с критериями группы EGIL [44, 45], выделяли четыре иммунологических варианта Т-ОЛЛ:

- ТI – экспрессируются только CD7 и цитоплазматический CD3, но не экспрессируются CD5, CD2, CD1a, мембранный CD3;

- ТII – экспрессируются CD5 и/или CD2, но не более зрелые маркеры;

- ТIII – экспрессируется CD1a вне зависимости от каких-либо иных признаков;

- ТIV – не экспрессируется CD1a, но на поверхности клеток определяются CD3 и/или ТкР в виде одного из сочетаний ($\alpha\beta$ или $\gamma\delta$).

Изолированный костномозговой рецидив регистрировали при наличии, по крайней мере, 25% лимфобластов в костном мозге без признаков экстрамедуллярной лейкоцитарной инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоцитарной инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировали при наличии более 5% лимфобластов в костном мозге.

Изолированный экстрамедуллярный рецидив диагностировали при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкоемии и отсутствии лейкоцитарной инфильтрации (<5% лимфобластов) в костном мозге.

Тестикулярный рецидив устанавливали клинически при наличии увеличенного, плотного, безболезненного яичка. В случае одностороннего поражения проводили биопсию контралатерального яичка во время операции орхихтомии.

Нейрорецидивы диагностировали при:

- наличии бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе $10/\text{мм}^3$ и более;

- наличии паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования по данным компьютерной томографии;

- выявлении опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Ремиссию диагностировали при обнаружении в костномозговом пунктате не более 5% бластных клеток при полиморфной цитологической картине костного мозга, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

Минимальную остаточную болезнь (МОБ) определяли методом 8–10-цветной проточной цитометрии в соответствии с рекомендациями группы АЕОР-BFM [46]. МОБ-позитивными считали образцы костного мозга, в которых выявлялось более 0,001% клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом [47] и характеристиками светорассеяния, соответствующими лимфоцитам/лимфобластам [46].

Критерии первично-рефрактерного течения выполнялись, если пациенты, не достигшие ремиссии к концу индукции (36-й день терапии) и, соответственно, относившиеся к высокой группе риска, также не достигали ее и после 2 – максимум 3 блоков высокодозной полихимиотерапии (ПХТ; F1, F2, HR2).

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировали у пациентов, погибших в первые 60 дней терапии.

Смерть в ремиссии констатировали при гибели пациентов от различных причин при отсутствии признаков лейкоза.

Потерянных из-под наблюдения пациентов в данном исследовании не было.

Лечение

В период с 2009 по 2017 г. все зарегистрированные пациенты получали блоки с неларабином в зависимости от протокола лечения. Дизайн противорецидивных исследований представлен на **рис. 2, А**. Пациенты с рецидивами

Т-ОЛЛ, включенные в исследование ALL REZ 2014, входящие в группы риска S3/S4, получали блок R6 (**рис. 2**). Пациенты, зарегистрированные в исследовании ALL REZ 2016 с вариантами лейкемии ТIII/ТIV, получали блок R6 в случае отсутствия ремиссии после блока с клофарабин (HR9). В то же время больные с ТI/ТII иммунофенотипами лейкемии получали блок R6 сразу в первой линии. Остальные пациенты с рецидивами получали блок с неларабином в случае отсутствия ремиссии после стандартных противорецидивных блоков (F1, F2, R2). Пациенты с первично-рефрактерным течением заболевания получали соответственно терапевтический элемент R6 (**см. рис. 2**). В данном исследовании по согласованию с руководителем протокола MB-2008 80% пациентов получали блоки с неларабином в случае отсутствия ремиссии на 36-й день сразу после индукции, т.е. первым блоком. Все больные, для которых блоки с неларабином являлись первым терапевтическим элементом в рецидиве или первым интенсивным курсом химиотерапии в случае отсутствия ремиссии после завершения индукционной терапии, рассматривались как получавшие неларабин в 1-й линии, все остальные относились к подгруппе, получавшей лечение неларабином во 2-й линии. Неларабин в рамках терапевтического элемента R6 применяли в виде 2-часовой внутривенной инфузии в дозе $650 \text{ мг}/\text{м}^2$ ежедневно с 1-го по 5-й день блока. Детали представлены на **рис. 2, Б**.

Для всех больных планирование алло-ТГСК было обязательным. Трансплантацию выполняли после достижения ремиссии. Пациентам с рецидивами, получающим терапию по протоколам ALL REZ 2014/2016, в случае отсутствия совместимого родственного или неродственного донора, выполняли гаплоидентичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Профилактику нейрорлейкемии проводили тремя препаратами в возрастной дозировке.

Организация исследования и статистический анализ

В анализ (период проведения: 01.06.2009 – 01.09.2017) включены пациенты из 5 клиник России и Белоруссии.

Результаты терапии рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ оценивали по числу пациентов, у которых достигнута полная ремиссия (ПР), количеству ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числу пациентов, находящихся в продолжительной полной ремиссии (ППР), а также по показателям бессобытийной выживаемости (БСВ) и общей выживаемости (ОВ), рассчитанными по методу Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический log-rank-критерий. Выживаемость рассчитывали от даты диагностики рецидива ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке EFS событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, 2-й и последующий рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии. У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата установления диагноза).

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. Статистические вычисления выполнены с помощью программ Graphpad Prizm версии 3.0 (GraphPad Software Inc, Сан-Диего, США), STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc, Талса, США) и программы R, версия 2.4.0. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

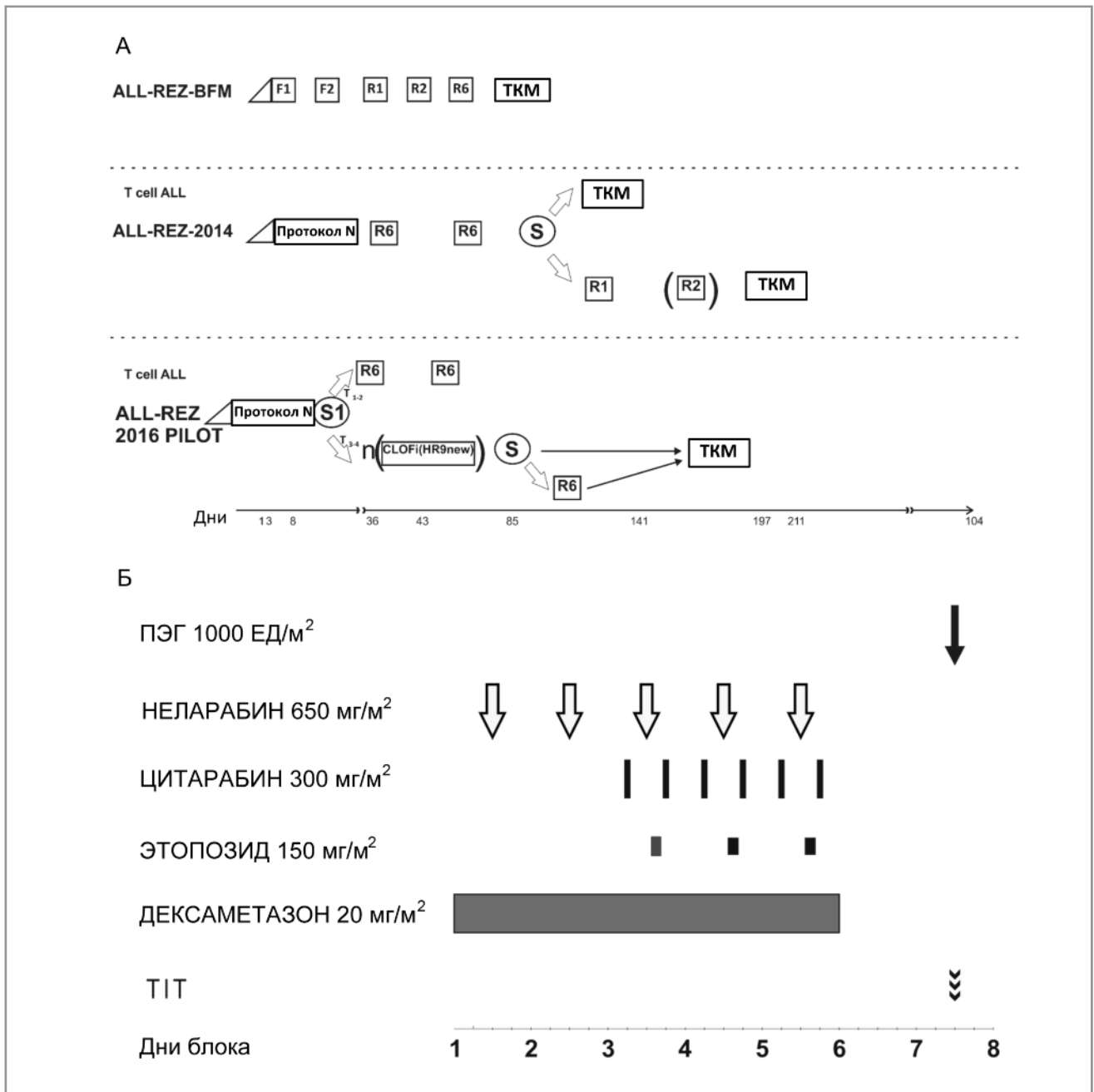


Рис. 2. А – фрагменты противорецидивных протоколов ALL REZ BFM, ALL REZ 2014 и пилотного исследования ALL REZ 2016 с терапевтическим элементом R6; Б – терапевтический элемент R6.

Результаты

В соответствии с описанными выше критериями включения и в указанный период времени в исследование включено 54 пациента. Инициальные характеристики пациентов касательно возраста, пола, лейкоцитоза и размеров селезенки, характеристики рецидивов/рефрактерных форм, а также инициальной терапии в целом и в зависимости от иммунофенотипа представлены в табл. 1.

Мальчики в общем встречались значительно чаще девочек, однако среди больных с иммунофенотипом Т1 – 2/3 данной подгруппы состояли из девочек, а мальчиков зарегистрировано всего 33,3%. Возрастные границы колебались в пределах от года до 17 лет и подростки старше

10 лет составили не более 1/3 от общего количества пациентов. Хотя доля больных с высоким инициальным лейкоцитозом в среднем составляла 37%, а с увеличенной селезенкой более 4 см – всего 1/4 от всех пациентов, однако в подгруппе с Т1V ОЛЛ гиперлейкоцитоз и выраженная спленомегалия наблюдались значительно чаще, составляя 60 и 70% от всех больных соответственно. Нейролейкоз выявлен у 25% больных, среди которых преобладали пациенты с иммунофенотипом Т1П (37%).

Из табл. 1 видно, что у большей части больных (65%) оказался первый рецидив заболевания, и лишь в 33% случаев наблюдалось первично-рефрактерное течение лейкемии, пациент с повторным рецидивом был всего один. Однако первично-рефрактерные формы наблюдались у подавляющего большинства детей с Т1V-иммунофенотипом (70%).

Таблица 1. Инициальные характеристики 54 пациентов, получивших терапевтические элементы с неларабином в зависимости от иммунологического варианта лейкемии

Характеристика	Все варианты		Имунофенотип							
			ТI		ТII		ТIII		ТIV	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Общее число больных	54	100	6	100	19	100	19	100	10	100
Мальчики	39	72,2	2	33,3	15	79,0	15	79,0	7	70,0
Девочки	15	27,8	4	66,7	4	21,1	4	21,1	3	30,0
Возраст: min – max	10 мес – 17 лет		1 год 2 мес – 11 лет		1 год 6 мес – 17 лет		10 мес – 17 лет		1 год 1 мес – 13 лет	
Медиана, годы	7		8		8		6		7	
Число больных ≥10 лет	19	35,2	2	33,3	7	36,8	7	36,8	3	30,0
Лейкоцитоз ≥50·10 ⁹ /л	20	37,0	2	33,3	7	36,8	5	26,3	6	60,0
Спленомегалия ≥ 4 см	14	25,9	1	16,7	5	26,3	1	5,3	7	70,0
Нейролейкоз	14	25,9	1	16,7	4	21,1	7	36,8	2	20,0
Первично-рефрактерные	18	33,3	3	50,0	6	31,6	2	10,5	7	70,0
Первый рецидив	35	64,8	3	50,0	13	68,4	16	84,2	3	30,0
По локализации:										
Изолированный КМ	23	65,7	2	66,7	9	69,2	10	62,5	2	66,7
Экстрамедуллярный	2	5,7	0	0	0	0	1	6,2	1	33,3
Комбинированный	10	28,6	1	33,3	4	30,8	5	31,3	0	0
По времени возникновения:										
Очень ранний	25	71,4	2	66,7	8	61,5	12	75,0	3	100,0
Ранний	7	20,0	0	0	3	23,1	4	25,0	0	0
Поздний	3	8,6	1	33,3	2	15,4	0	0	0	0
Повторные рецидивы	1	1,9	0	0	0	0	1	5,3	0	0
Неларабин в 1-й линии	42	77,8	5	83,3	16	84,2	12	63,2	9	90,0
Инициальная терапия:										
ALL–MB 2008/2015	39	72,2	5	83,3	12	63,2	14	73,7	8	80,0
Другие	15	27,8	1	16,7	7	36,8	5	26,3	2	20,0

Практически все рецидивы Т-клеточного лейкоза по времени возникновения оказались либо очень ранними (70%), либо ранними (20%). Поздние рецидивы встретились всего в 3 (8,5%) случаях, и все они имели либо ТI-, либо ТII-иммунофенотип. По локализации преобладали изолированные костномозговые рецидивы (65%). Большинство рецидивов (45%) имели ТIII-иммунофенотип, на втором месте оказались рецидивы с вариантом ТII (37%).

В нашем исследовании почти 80% больных получали неларабин в 1-й линии терапии рецидивов или рефрактерных форм Т-ОЛЛ, и у большинства из них инициальную терапию проводили по протоколам ALL–MB 2008/2015.

Результаты терапии представлены в **табл. 2** и на **рис. 3**. В данном исследовании случаев индукционной летальности не зарегистрировано. Смерть в ремиссии, однако, случилась у 4 (7,4%) больных. Резистентность к блокам с неларабином зарегистрирована у 20 (37%) пациентов, при этом в подгруппе с иммунофенотипом ТI таких случаев не было вовсе, в то время как среди больных с фенотипом ТIV реф-

рактерность к терапии, включающей неларабин, наблюдали у 60% ($p=0,03$; **см. табл. 2**). Таким образом, полную ремиссию удалось достигнуть у 62% пациентов, причем самый низкий уровень достижения ремиссии отмечали в группе ТIV (40%). Алло-ТГСК проведена у 53% больных.

Пятилетние как БСВ, так и ОВ для всех больных оказались идентичны и составили 28%, кумулятивный риск (КР) рецидивов оказался на уровне 27% (**рис. 3, А**). При анализе выживаемости в зависимости от иммунофенотипа (**рис. 3, Б, В**) видно, что какой-либо статистически достоверной связи между подгруппами по уровню рецидивов не обнаружено, и основные различия между ними связаны только лишь с уровнем достижения ремиссии, т.е. с непосредственным ответом на лечение неларабином.

Результаты анализа БСВ и риска развития рецидивов в зависимости от того, в какой линии терапии неларабин применяли, представлены на **рис. 3, Г**. Видно, что БСВ оказалась значительно и достоверно выше в тех случаях, когда неларабин применяли сразу в 1-й линии терапии, в сравне-

Таблица 2. Результаты лечения 54 больных с рецидивами и рефрактерными формами Т-клеточной лейкемии

События	Все варианты		ТI		ТII		ТIII		ТIV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Общее количество больных	54	100	6	100	19	100	19	100	10	100
Ранняя смерть	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Отсутствие ответа на лечение	20	37,0	0	0	7	36,8	7	36,8	6	60,0
Полная ремиссия	34	63,0	6	100	12	63,2	12	63,2	4	40,0
Смерть в ремиссии	4	7,4	1	16,7	3	15,8	0	0	0	0
Рецидив	14	25,9	2	33,3	4	21,1	6	31,6	2	20,0
ППР*	16	29,6	3	50,0	5	26,3	6	31,6	2	20,0
ТКМ+**	29	53,7	5	83,3	9	47,4	11	57,9	4	40,0

*ППР – полная продолжительная ремиссия. **ТКМ+ – больные, у которых проведена трансплантация костного мозга.

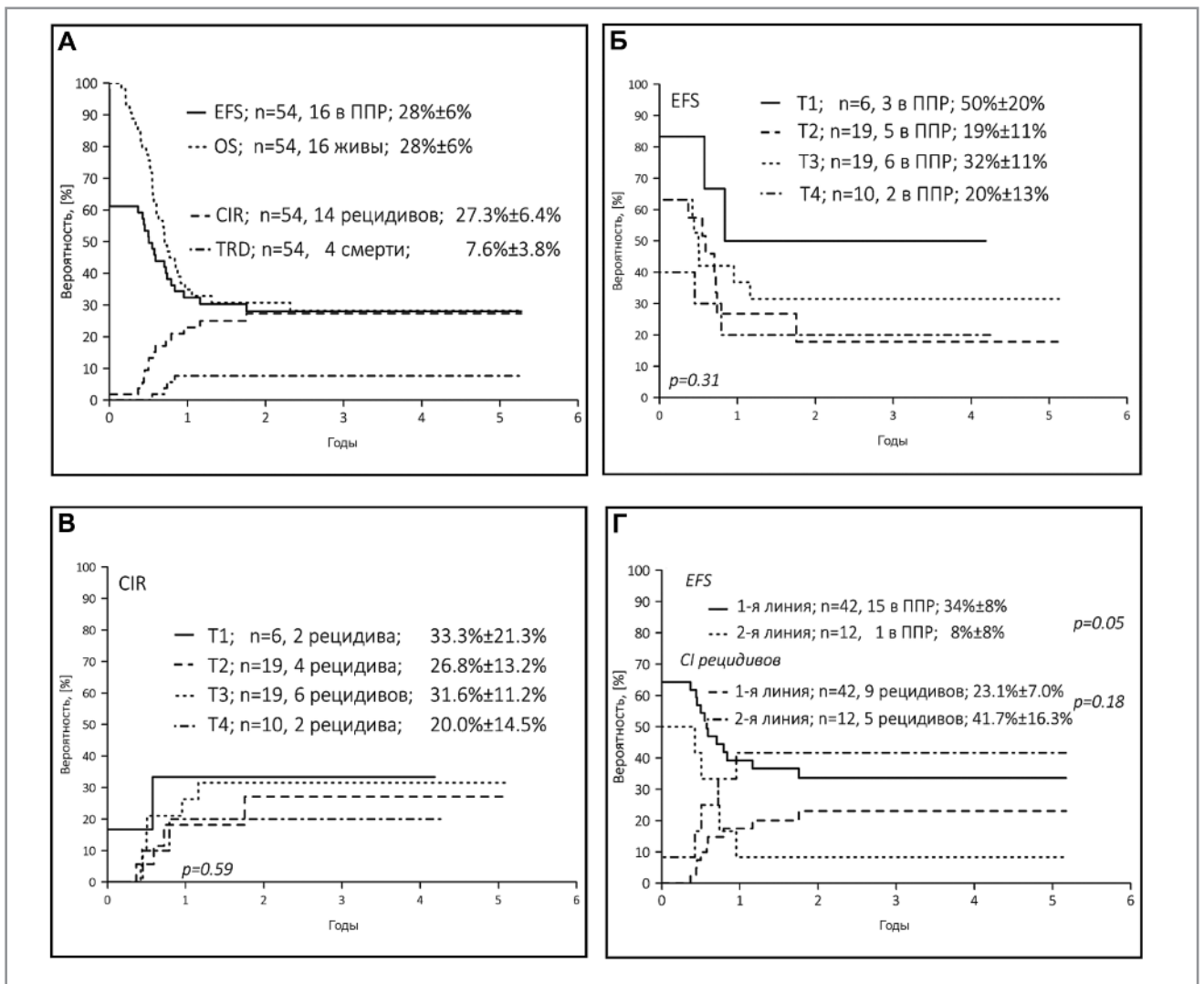


Рис. 3. А – общая БСВ и риск развития рецидивов при лечении неларабином: все пациенты; Б – БСВ в зависимости от иммунофенотипа; В – кумулятивный риск рецидивов в зависимости от иммунофенотипа; Г – результаты лечения в зависимости от линии терапии.

нии с таковой у больных при применении препарата во 2-й линии (34±8% против 8±8%, p=0,05). Эти различия в выживаемости связаны как с более высоким уровнем достижения ремиссии в случаях применения неларабина в 1-й линии терапии, так и с существенно более низким риском развития рецидивов среди этих больных. Специальный ана-

лиз результатов лечения подгруппы из 29 пациентов, которым удалось провести алло-ТГСК, показал, что БСВ составила 51±10%, ОВ – 50±10% и КР рецидивов оказался равным 39,1±9,5%.

Детальный анализ побочных эффектов не являлся задачей данной работы, однако уровень общих токсических

проявлений в виде фебрильной нейтропении и других проявлений гематологической токсичности оказался вполне приемлемым, поддавался контролю и соответствовал интенсивности проводимой химиотерапии. Необходимо отметить, что из 4 случаев летальности, зарегистрированных среди 54 пациентов, 3 зарегистрированы уже после алло-ТГСК, а в период проведения терапии неларабином ни одного случая ранней смерти из-за осложнений лечения не зарегистрировано. Тяжелых неврологических осложнений III или IV степени также не зарегистрировано, и не было ни одного случая прерывания терапии неларабином из-за их развития.

Обсуждение

T-клеточные формы ОЛЛ значительно отличаются по своим биологическим характеристикам от V-линейных вариантов, которые являются преобладающим типом заболевания как у детей, так и у взрослых [1–5]. Одной из таких отличительных характеристик является необычно повышенная чувствительность T-лимфоцитов, их предшественников, а также лейкоэмических клеток T-клеточного происхождения к соединениям на основе пуринового основания гуанина, впервые обнаруженная благодаря редкому генетическому дефекту – дефициту фермента PNP. Это открытие позволило смоделировать и создать принципиально новый препарат неларабин, обладающий селективной токсичностью как против нормальных предшественников T-клеток, так и против их лейкоэмических аналогов, что значительно увеличило наши возможности в лечении рецидивов и рефрактерных форм T-ОЛЛ. В отличие от V-линейного ОЛЛ, где в последнее десятилетие достигнуты колоссальные успехи в связи с развитием новейших клеточных технологий, разработкой новых типов моноклональных антител и малых ингибиторов, неларабин до сих пор остается единственной терапевтической опцией для лечения сложных вариантов T-клеточной лейкемии. Детальные исследования, проведенные как *in vitro*, так и *in vivo*, продемонстрировали благоприятные фармакодинамический и фармакокинетический профили неларабина. Так называемые опорные клинические исследования I, II и III фаз показали клиническую эффективность препарата у ранее практически инкурабельных больных, в частности возможность для многих из них получить такой вариант лечения, как алло-ТГСК. Лимитирующим фактором для некоторых больных оказалась тяжелая нейротоксичность.

С 2009 г. мы также начали широко применять неларабин в случаях рецидивов или первично-рефрактерных форм T-ОЛЛ у детей и подростков. В данном исследовании в анализ вошли 54 ребенка, страдавших сложными формами T-ОЛЛ и получивших неларабин в рамках курса ПХТ. Хотя количество больных оказалось значительно меньше такового при анализе лечения рецидивов V-линейного ОЛЛ, однако оно вполне сопоставимо с основными ключевыми западными исследованиями. Самое крупное регистрационное исследование II фазы включало 153 больных с рецидивами или рефрактерным течением T-ОЛЛ или T-клеточной лимфобластной лимфомы, из которых 121 пациент страдал именно лейкемией [8, 48]. В то же время в мультицентровом исследовании IV фазы (NCT00866671) с участием 17 центров из 8 стран в анализ включено всего 28 пациентов из запланированных 40 [36]. И лишь в исследованиях неларабина у всех первичных больных с T-ОЛЛ их количество значительно возрастает. Так, в крупнейшем мультицентровом рандомизированном исследовании американской группы COG – COG0434 с применением неларабина зарегистрированы 323 больных, а без него – 336 [43].

В нашем исследовании больные хорошо переносили неларабин. Признаков какой-либо тяжелой нейротоксичности, являющейся главным лимитирующим фактором в использовании данного препарата и связанного с ней прерывания лечения не было ни у одного пациента. Гематологическая токсичность оказалась приемлемой и поддавалась контролю, ни одного случая ранней летальности в процессе терапии неларабином и непосредственно после нее не зарегистрировано. Это связано с несколькими особенностями в проведении данного исследования эффективности неларабина при рецидивах/рефрактерных формах T-ОЛЛ.

Во-первых, у подавляющего большинства больных неларабин применяли в 1-й линии лечения рецидивов. Прямым следствием этого явилось прежде всего полное отсутствие какой-либо значимой неврологической токсичности. Наши данные полностью согласуются с результатами исследований неларабина у первичных больных, проведенных группой COG – AALL00P2 и AALL0434 [35, 42].

Во-вторых, применение неларабина у большинства больных было «не само по себе» просто в виде монотерапии, а в виде терапевтических элементов (блок – R6), интегрированных в противорецидивные исследовательские протоколы. Отсутствие тяжелой предлеченности пациентов, по всей видимости, является очень важным условием успешного применения препарата.

И наконец, мы исследовали эффективность неларабина не только в целом, но и в зависимости от иммунофенотипа. Наши данные показывают, что в зависимости от иммунологического варианта эффективность неларабина может существенно различаться. Так, если в случаях с T1-вариантом лейкемии у всех больных достигнута ремиссия, у более 80% больных проведена алло-ТГСК и БСВ составила 50%, то у пациентов с вариантом TIV ситуация оказалась ровно противоположной: лишь в 40% случаев зарегистрирована полная ремиссия, а БСВ не превысила 20%. Данных о чувствительности к неларабину различных иммунологических вариантов T-клеточной лейкемии в доступной нам литературе мы не нашли.

Существует несколько вопросов, ответы на которые позволили бы значительно оптимизировать терапию неларабином:

1. Остается неясным наиболее оптимальный режим применения неларабина, который в настоящий момент различается у детей и взрослых. Хотя в педиатрической практике ежедневные инфузии в течение часа 5 дней подряд в дозе 650 мг/м², а у взрослых в дозе 1500 мг/м² в дни 1, 3 и 5 цикла являются стандартным применением препарата, имеются данные о том, что более длительные инфузии, например, в течение суток, могут быть более эффективны и менее токсичны. Ответ на этот вопрос является актуальным в свете того, что внутриклеточная концентрация трифосфатов ага-G оказалась значительно ниже у больных, рефрактерных к терапии, по сравнению с таковой в случаях достижения полного ответа. Оптимальный вариант может быть установлен только в рамках рандомизированного клинического исследования [49].

2. Другой подход к оптимизации терапии неларабином основывается на его комбинированном применении с некоторыми ингибиторами сигнальных путей. В частности, показано, что его применение параллельно с ингибированием PI3K/AKT/mTOR пути может позволить применять препарат в значительно более низких дозах [50]. Показано также, что гиперэкспрессия SAMHD1 белка (Sterile α motif and histidine/aspartic acid domain containing protein 1) блокирует цитотоксические эффекты нуклеозидов и прежде всего неларабина [51]. С помощью технологии CRISP пока-

зано, что удаление гена этого белка в лейкемических клеточных линиях полностью восстанавливало чувствительность клеток к неларабину [51].

3. Анализ подгруппы больных, которым проведена алло-ТГСК, в случае достижения ремиссии с помощью неларабина показал, что основной проблемой являются рецидивы после алло-ТГСК, которые в нашем исследовании достигли 30%. Поэтому сообщения об успешном применении неларабина в комбинации с инфузией донорских лимфоцитов для предотвращения посттрансплантационных рецидивов являются новой и интересной опцией применения этого удивительного препарата [52].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Crist WM, Shuster JJ, Falletta J, Pullen DJ, Berard CW, Vietti TJ, Alvarado CS, Roper MA, Prasthofer E, Grossi CE. Clinical features and outcome in childhood T-cell leukemia-lymphoma according to stage of thymocyte differentiation: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood*. 1988; 72:1891-7.
- Garand R, Vannier JP, Bene MC, Faure G, Favre M, Bernard A. Comparison of outcome, clinical, laboratory, and immunological features in 164 children and adults with T-ALL. The Groupe d'Etude Immunologique des Leucemies. *Leukemia*. 1990; 4:739-44.
- Bash RO, Crist WM, Shuster JJ, Link MP, Amylon M, Pullen J, Carroll AJ, Buchanan GR, Smith RG, Baer R. Clinical features and outcome of T-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood with respect to alterations at the TAL1 locus: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*. 1993; 81:2110-7.
- Uckun FM, Sensel MG, Sun L, Steinherz PG, Trigg ME, Heerema NA, Sather HN, Reaman GH, Gaynon PS. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998; 91:735-46.
- Pui CH, Relling MV, Evans WE. Role of pharmacogenomics and pharmacodynamics in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2002; 15:741-56.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, Zimmermann M, Lampert F, Havers W, Niethammer D, Odenwald E, Ritter J, Mann G, Welte K, Gadner H, Riehm H. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994; 84:3122-33.
- Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, Tarbell NJ, Donnelly M, Dalton V, Cohen HJ, Sallan SE. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol*. 1994; 12:740-7.
- Cohen MH, Johnson JR, Massie T, Sridhara R, McGuinn WD Jr, Abraham S, Booth BP, Goheer MA, Morse D, Chen XH, Chidambaram N, Kenna L, Gobburu JV, Justice R, Pazdur R. Approval summary: nelarabine for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:5329-35.
- Kurtzberg J. The long and winding road of the clinical development of Nelarabine. *Leukemia & Lymphoma*. 2007; 48(1): 1-2.
- Giblett E, Ammann A, Wara D, Sandman R, Diamond L. Nucleoside-phosphorylase deficiency in a child with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity. *Lancet*. 1975; 1:1010-1013.
- Cohen A, Gudas LJ, Ammann AJ, Staal GE, Martin DW Jr. Deoxyguanosine triphosphate, a possible toxic metabolite in immunodeficiency associated with purine nucleotide phosphorylase deficiency. *J Clin Invest*. 1978; 61:1405-1410.
- Gravatt LC, Chaffee S, Hebert ME, Halperin EC, Friedman HS, Kurtzberg J. Efficacy and toxicity of 9-Beta-Darabinofuranosylguanine (araG) as an agent to purge malignant T cells from murine bone marrow: application to an in vivo T-leukemia model. *Leukemia*. 1993; 7:1261-1267.
- Hebert ME, Greenberg ML, Chaffee S, Gravatt L, Hershfield MS, Elion GB, Kurtzberg J. Pharmacologic purging of malignant T cells from human bone marrow using 9-Beta-Darabinofuranosylguanine. *Transplantation*. 1991; 52:634-640.
- Mompalmer RL, Fisher GA. Mammalian deoxynucleoside kinase. I. Deoxycytidine kinase: purification, properties, and kinetic studies with cytosine arabinoside. *J Biol Chem*. 1968; 243:4298-304.
- Rodriguez CO, Mitchell BS, Ayres M, Eriksson S, Gandhi V. Arabinosylguanine is phosphorylated by both cytoplasmic deoxycytidine kinase and mitochondrial deoxyguanosine kinase. *Cancer Res*. 2002; 62:3100-5.
- Giblett ER, Ammann AJ, Wara DW, Sandman R, Diamond LK. Nucleoside-phosphorylase deficiency in a child with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity. *Lancet*. 1975; 1:1010-3.
- Mitchell BS, Mejias E, Daddona PE, Kelley WN. Purinogenic immunodeficiency diseases: selective toxicity of deoxyribonucleosides for T-cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978; 75:5011-4.
- Osborne WR, Scott CR. The metabolism of deoxyguanosine and guanosine in human B and T-lymphoblasts. A role for deoxyguanosine kinase activity in the selective T-cell defect associated with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Biochem J*. 1983; 214:711-8.
- Fairbanks LD, Taddeo A, Duley JA, Simmonds HA. Mechanisms of deoxyguanosine lymphotoxicity. Human thymocytes, but not peripheral blood lymphocytes accumulate deoxy-GTP in conditions simulating purine nucleoside phosphorylase deficiency. *J Immunol*. 1990; 144:485-91.
- Cohen A, Lee JW, Gelfand EW. Selective toxicity of deoxyguanosine and arabinosylguanine for T leukemic cells. *Blood*. 1983; 61:660-6.
- Lambe CU, Averett DR, Paff MT, Reardon JE, Wilson JG, Krenitsky TA. 2 Amino 6 methoxypurine arabinoside: an agent for T-cell malignancies. *Cancer Res*. 1995; 55:3352-6.
- Prus KL, Averett DR, Zimmerman TP. Transport and metabolism of 9 β D arabinofuranosylguanine in a human T-lymphoblastoid cell line: nitrobenzylthioinosine-sensitive and -insensitive influx. *Cancer Res*. 1990; 50:1817-21.
- Gandhi V, Mineishi S, Huang P, Chapman AJ, Yang Y, Chen F, Nowak B, Chubb S, Hertel LW, Plunkett W. Cytotoxicity, metabolism, and mechanisms of action of 2',2' difluorodeoxyguanosine in Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res*. 1995; 55:1517-24.
- Rodriguez CO, Gandhi V. Arabinosylguanine-induced apoptosis of T lymphoblastic cells: incorporation into DNA is a necessary step. *Cancer Res*. 1999; 59:4937-43.
- Rodriguez CO, Stellrecht CM, Gandhi V. Mechanisms for T-cell selective cytotoxicity of arabinosylguanine. *Blood*. 2003; 102:1842-8.
- Kisor DF. Nelarabine: a nucleoside analog with efficacy in T cell and other leukemias. *Ann Pharmacother*. 2005 Jun; 39 (6): 1056-63.
- Gandhi V, Plunkett W, Rodriguez Jr CO. Compound GW506U78 in refractory hematologic malignancies: relation between cellular pharmacokinetics and clinical response. *J Clin Oncol*. 1998 Nov; 16 (11): 3607-15.
- Gandhi V, Plunkett W, Weller S, Du M, Ayres M, Rodriguez CO Jr, Ramakrishna P, Rosner GL, Hodge JP, O'Brien S, Keating MJ. Evaluation of the combination of nelarabine and fludarabine in leukemias: clinical response, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in leukemia cells. *J Clin Oncol*. 2001 Apr 15; 19 (8): 2142-52.
- Ravandi F, Gandhi V. Novel purine nucleoside analogues for T cell-lineage acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 Dec; 15 (12): 1601-13.

30. European Medicines Agency. Atriance: scientific discussion [online]. Available from URL. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/atricance/atricance.htm>
31. Gandhi V, Plunkett W. Clofarabine and nelarabine: two new purine nucleoside analogs. *Curr Opin Oncol*. 2006 Nov; 18 (6): 584-90.
32. European Medicines Agency. Atriance (nelarabine): summary of product information [online]. Available from URL. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/atricance/H-752-PI-en.pdf> [Accessed 2007 Dec 6]
33. Kurtzberg J, Ernst TJ, Keating MJ, Gandhi V, Hodge JP, Kisor DF, Lager JJ, Stephens C, Levin J, Krenitsky T, Elion G, Mitchell BS. Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3396-403.
34. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, Coutre SE, Stone RM, Stopeck AT, Gockerman JP, Mitchell BS, Appelbaum FR, Larson RA. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007 Jun 15; 109 (12): 5136-42.
35. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, Eisenberg N, Asselin BL, Wood BL, Leonard Rn MS, Murphy J, Gastier-Foster JM, Carroll AJ, Heerema NA, Loh ML, Raetz EA, Winick NJ, Carroll WL, Hunger SP. Safe integration of nelarabine into intensive chemotherapy in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0434. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(7):1176-1183.
36. Zwaan CM, Kowalczyk J, Schmitt C, Bielorai B, Russo MW, Woessner M, Ranganathan S, Leverger G. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study. *British Journal of Haematology*. 2017; 179: 284-293.
37. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, Freyer DR, Mattano LA Jr, Hastings CA, Rubin CM, Bertolone K, Franklin JL, Heerema NA, Mitchell TL, Pyesmany AF, La MK, Edens C, Gaynon PS. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008; 111(5):2548-2555.
38. Kamps WA, Bokkerink JP, Hahlen K, Hermans J, Riehm H, Gadner H, Schrappe M, Slater R, van den Berg-de Ruyter E, Smets LA, de Vaan GA, Weening RS, van Weerden JF, van Wering ER, den der Does-van den Berg A. Intensive treatment of children with acute lymphoblastic leukemia according to ALL-BFM-86 without cranial radiotherapy: results of Dutch Childhood Leukemia Study Group Protocol ALL-7 (1988-1991). *Blood*. 1999; 94(4):1226-1236.
39. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, Camitta BA. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984 - 2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*. 2010; 24(2):355-370.
40. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, Cohen HJ, Sallan SE, Asselin BL. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21(19):3616-3622.
41. Nachman JB, Sather HN, SENSEL MG, Trigg ME, Cherlow JM, Lukens JN, Wolff L, Uckun FM, Gaynon PS. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med*. 1998; 338(23):1663-71.
42. Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, Borowitz MJ, Winick N, Hunger SP, Carroll WL, Camitta BM. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(22):2753-2759.
43. Loh M. Efficacy of nelarabine in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0434. 29th Annual Meeting of the international BFM Study Group. 2018.
44. Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. Стандарт Российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. *Онкогематология*. 2018;13(1): 73-82. [Novikova IA, Verzhbitskaya TYu, Movchan LV, Tsaur GA, Belevtsev MV, Popov AM. Russian-belarusian multicenter group standard guidelines for childhood acute lymphoblastic leukemia flow cytometric diagnostics. *Oncohematology*. 2018;13(1):73-82. (In Russ.)].
45. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MB. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995; 9: 1783-1786.
46. Dworzak MN, Gaipa G, Ratei R, Veltroni M, Schumich A, Maglia O, Karawajew L, Benetello A, Pötschger U, Husak Z, Gadner H, Biondi A, Ludwig WD, Basso G. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: multicentric assessment is feasible. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008; 74: 331-340.
47. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Фечина Л.Г., Шестопалов А.В., Плясунова С.А. Острые лейкозы: различия иммунофенотипа бластных клеток и их неопухолевых аналогов в костном мозге. *Клин. онкогематол*. 2016; 9(3): 302-13. [Popov AM, Verzhbitskaya TYu, Fechina LG, Shestopalov AV, Plyasunova SA. Acute Leukemias: Immunophenotypic Differences between Blast Cells and Their Non-neoplastic Analogues in Bone Marrow. *Clinical oncohematology*. 2016; 9(3):302-13. (In Russ.)].
48. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, Lampkin TA, Murgu A, Bernstein M, Billett A, Kurtzberg J, Reaman G, Gaynon P, Whitlock J, Krailo M, Harris MB. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3376-82.
49. Kadia TM, Gandhi V. Nelarabine in the treatment of pediatric and adult patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Expert Rev Hematol*. 2017 January; 10(1): 1-8.
50. Lonetti A, Cappellini A, Bertaina A, Locatelli F, Pession A, Buontempo F, Evangelisti Ca, Evangelisti Ce, Orsini E, Zamboni L, Neri LM, Martelli AM, Chiarini F. Improving nelarabine efficacy in T cell acute lymphoblastic leukemia by targeting aberrant PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *J Hematol Oncol*. 2016; 9: 114.
51. Herold N, Rudd SG, Sanjiv K, Kutzner J, Bladh J, Paulin CBJ, Helleday T, Henter JI, Schaller T. SAMHD1 protects cancer cells from various nucleoside-based antimetabolites. *Cell Cycle*. 2017; 16: 1029-1038.
52. Burley K, Wolf J, Raffoux E, Marks DI. Long-term survival following post-allograft relapse of T-cell acute lymphoblastic leukaemia: a novel approach using nelarabine and donor lymphocyte infusions. *Bone Marrow Transplant*. 2017; published online 31 Dec. <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0038-8>

Поступила 21.05.2018