

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 01.09.2022
Принята к печати 21.09.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-100-114

Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(17;19): надежда появилась! Описание случая мультимодальной иммунотерапии у ребенка 3 лет с рефрактерным течением заболевания

Д.В. Литвинов, И.П. Тесаков, Л.Н. Шелихова, Л.А. Хачатрян, Е.А. Зеркаленкова, Ю.В. Ольшанская, А.Ю. Комков, А.М. Попов, Е.В. Михайлова, А.Н. Ремизов, Н.В. Мякова, Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский

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

Контактная информация:

Литвинов Дмитрий Витальевич,
главный врач ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dmitry.litvinov@fccho-moscow.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с транслокацией t(17;19)(q21-q22;p13) TCF3::HLF (E2A::HLF) составляет не более 1% острых лейкозов из В-клеток-предшественников у детей и с самого момента описания относится всеми исследователями к группе высокого риска. Заболевание в большинстве случаев имеет уникальную клиническую презентацию с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и гиперкальциемии, не характерных для других вариантов ОЛЛ из В-линейных клеток-предшественников. Данная форма чаще всего поражает детей и характеризуется экстремально плохим прогнозом даже при условии использования интенсивной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой ремиссии. В последнее десятилетие получены новые данные, позволившие расшифровать некоторые механизмы лейкемогенеза при этой форме транслокации и приблизиться к пониманию причин высокой рефрактерности заболевания к применяемым химиопрепаратам. Наряду с сообщениями о возможной эффективности при данном варианте ОЛЛ ингибитора BCL-2 (венетоклакс) и аврора-киназы А (алисертиб) основные надежды связываются с применением современных схем клеточной иммунотерапии (различные варианты CAR-T) и моноклональных препаратов против антигенов опухолевых клеток CD19 и CD22 (блинатумомаб и инотузумаб озогамидин). До настоящего времени нет данных прямых сравнений эффективности этих методов между собой и общепринятого консенсуса оптимальной терапии. Неясно также, смогут ли эти методы заменить собой ТГСК или способны лишь увеличить безрецидивную выживаемость после нее. В настоящей работе мы приводим обзор литературных данных и собственное клиническое наблюдение мальчика 3 лет с данной формой лейкемии, не ответившего на 4-компонентную терапию индукции по протоколу ALL-MB 2015 и получившего терапию аутологичными CAR-T-лимфоцитами, специфичными к антигену CD19, с достижением первой МОБ (минимальная остаточная болезнь)-негативной ремиссии, сохранявшейся 11 мес, последующим МОБ-рецидивом с неуспешной попыткой терапии CD19-/CD22-специфичными аутологичными CAR-T-лимфоцитами с прогрессией заболевания до развернутого изолированного костномозгового рецидива, реиндукцией второй МОБ-негативной ремиссии на фоне применения инотузумаб озогамидина с последующим проведением аллогенной родственной ТГСК с сохранением полной молекулярной ремиссии в течение 16 мес после нее. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, высокий риск, t(17;19)(q21-q22;p13), TCF3::HLF, клеточная терапия, протокол ALL-MB 2015, CAR-T-терапия

Литвинов Д.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 100–114. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-100-114

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 01.09.2022
Accepted 21.09.2022

Acute lymphoblastic leukemia with the t(17;19) translocation: hope has appeared! Multimodal immunotherapy in a 3-year-old child with refractory disease: a case report

D.V. Litvinov, I.P. Tesakov, L.N. Shelikhova, L.A. Khachatryan, E.A. Zerkalenskova, Yu.V. Olshanskaya, A.Yu. Komkov, A.M. Popov, E.V. Mikhaylova, A.N. Remizov, N.V. Myakova, Yu.V. Rumyantseva, A.I. Karachunskiy

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Dmitry V. Litvinov,
Chief Physician of the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: dmitry.litvinov@fccho-moscow.ru

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) with translocation t(17;19)(q21-q22;p13) TCF3::HLF (E2A::HLF) accounts for less than 1% of childhood B-lineage ALL. Since the first description, patients with this type of ALL are stratified into high-risk group. The disease often has a unique clinical presentation with disseminated intravascular coagulation and hypercalcemia, that are uncommon in other types of B-lineage ALL. This type of ALL is characterized by an extremely poor prognosis despite intensive treatment and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the first remission. In the last decade, some new data on the mechanisms of leukemogenesis in this type of ALL made it possible to come closer to understanding the reasons for the high refractoriness to chemotherapeutic agents. Along with the reports on the possible effectiveness of the BCL-2 (venetoclax) and Aurora kinase A (alisertib) inhibitors in this type of ALL, cellular immunotherapy (various chimeric antigen receptor (CAR)-T cell constructs), anti-CD19 (blinatumomab) and anti-CD22 (inotuzumab ozogamicin) monoclonal antibodies appear promising in the treatment of this disease. To date, there are neither published data on direct comparisons of the effectiveness of these

methods nor specific recommended therapy protocols for these patients. It is also unclear if the new therapeutic approaches can completely replace HSCT or they only increase relapse-free survival after it. Here, we review the data on this translocation published in the medical literature and present a case report of a 3-year-old boy with this type of leukemia, who did not respond to four-component induction therapy according to the ALL-MB 2015 Protocol and received anti-CD19 CAR-T therapy with the achievement of the first MRD (minimal residual disease)-negative remission, which lasted 11 months. After MRD-relapse and unsuccessful attempt at therapy with autologous CD19/CD22 CAR-T cells, the patient developed an extended isolated bone marrow relapse. He achieved the second MRD-negative remission after reinduction therapy with inotuzumab ozogomycin and received allogeneic HSCT from a related donor. At the time of writing, the patient is in complete molecular remission for 16 months after transplantation. The patient's parents have consented to the use of de-identified clinical information and photos of the patient in scientific research and publications.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, high risk, t(17;19)(q21-q22;p13), TCF3::HLF, cell therapy, ALL-MB 2015 protocol, CAR-T-therapy

Litvinov D.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (3): 100–114.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-100-114

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самым частым злокачественным заболеванием детского возраста [1]. Несмотря на существенный прогресс в улучшении результатов протоколов терапии ОЛЛ, достигнутый за последние десятилетия, определение оптимальной стратегии лечения пациентов из группы высокого риска и на сегодняшний день может оставаться непростой задачей для врача-гематолога.

Различные цитогенетические аномалии могут быть обнаружены примерно у половины пациентов с ОЛЛ [2]. На сегодняшний день накоплено достаточно данных о том, что некоторые из них связаны с неблагоприятным клиническим прогнозом [3]. Так, известно, что наличие гипоплоидии, транслокаций t(4;11) и t(9;22) и ряда других аномалий ассоциировано с высоким риском рецидива заболевания [2]. В современных протоколах лечения ОЛЛ пациентов с этими генетическими вариантами, как правило, относят к группам высокого риска, что предусматривает более интенсивную терапию и/или аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [4].

Редкая транслокация t(17;19), наблюдаемая менее чем у 1% пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников (ВП-ОЛЛ), ранее также была идентифицирована в качестве предиктора неблагоприятного прогноза. Сообщения о патогенезе и оптимальной тактике лечения данной формы ОЛЛ в мировой и отечественной литературе пока немногочисленны.

Особенности клинической презентации данного варианта ОЛЛ, его редкость и крайне агрессивное течение делают актуальными публикации случаев успешного лечения. В настоящем сообщении мы приводим собственное наблюдение больного ОЛЛ с транслокацией (17;19) и краткий обзор литературы. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Заболевание у мальчика 3 лет, не имевшего в семейном анамнезе онкологических заболеваний и

считавшегося практически здоровым до этого, дебютировало с постепенно нарастающей боли в руке. В первичном общем анализе крови патологии не обнаружено. Спустя 2 нед от дебюта первых клинических проявлений отмечено развитие диареи, расцененной как проявление острой кишечной инфекции. Постепенно нарастали боли во всех конечностях и слабость. По данным рентгенограммы конечностей – без патологии, однако в общем анализе крови отмечены тромбоцитопения ($22 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин – 88 г/л), в лейкоцитарной формуле (лейкоциты $10 \times 10^9/\text{л}$) – без патологии. Выполнена компьютерная томография (КТ) костей скелета, на которой выявлены множественные остеолитические очаги. Ребенок был госпитализирован в онкодиспансер, где в контрольном анализе крови выявлены бластные клетки (8%) на фоне сохраняющихся анемии и тромбоцитопении. Через 1 мес от дебюта заболевания ребенок был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении: выраженный болевой синдром в костях, бледность, геморрагический синдром, представленный экхимозами и умеренно выраженной петехиальной сыпью. Отмечается лимфаденопатия (пальпируются все группы периферических лимфатических узлов: до 1–1,5 см в диаметре, безболезненные, мягко-эластической консистенции). Гемодинамические показатели – в пределах возрастной нормы, со стороны внутренних органов – без патологии.

Результаты инициального обследования

Результаты инициального обследования представлены также в *таблице 1*.

- Ликворограмма: цитоз – $0,4/\text{мм}^3$, белок – $0,557 \text{ г/л}$, глюкоза – $3,19 \text{ ммоль/л}$, бластных клеток нет.
- Миелограмма: пунктаты из 1 и 2 точек обеднены миелокариоцитами, тотально инфильтрированы мономорфной популяцией анаплазированных бластных клеток L2-морфологии. Ростки нормального кроветворения в костном мозге угнетены.

Таблица 1

Результаты инициального лабораторного обследования пациента Р.

Table 1

The patient's R. initial laboratory testing results

Показатель Parameter	Результат Test result	Нормальные значения Normal range
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ WBC count, $\times 10^9/\text{L}$	7,9	5,0–12,0
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	102	110–140
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelet count, $\times 10^9/\text{L}$	119	160–390
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophil count, $\times 10^9/\text{L}$	2,5	2,3–5,7
Лейкоцитарная формула WBC differential	Бласты – 11%, миелоциты – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 31%, моноциты – 3%, базофилы – 1%, лимфоциты – 52% Blasts – 11%, myelocytes – 1%, segmented neutrophils – 1%, band neutrophils – 31%, monocytes – 3%, basophils – 1%, lymphocytes – 52%	–
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/L	2,5	3,5–5,1
Кальций общий, ммоль/л Total calcium, mmol/L	4,2	2,2–2,7
Кальций ионизированный, ммоль/л Ionized calcium, mmol/L	1,8	1,1–1,3
Фосфор неорганический, ммоль/л Inorganic phosphorus, mmol/L	0,3	1,0–1,9
Магний, ммоль/л Magnesium, mmol/L	0,3	0,7–0,9
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	71	0–106
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	10,1	2,9–7,5
С-реактивный белок, мг/л C reactive protein, mg/L	51,5	0,0–5,0
Цистатин С, мг/л Cystatin C, mg/L	1,7	0,5–1,0
Фибриноген по Клауссу, г/л Fibrinogen (Clauss), g/L	2,1	2,0–3,93
Протромбин (активность по Квику), % Prothrombin (Quick's value), %	60	70–120
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	16,3	9,4–13,7
Активированное частичное тромбопластиновое время, с Activated partial thromboplastin time, s	> 200	25,1–36,5
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	> 200	15,8–24,9
Д-Димер, нг/мл D-Dimer, ng/mL	2006	0–243
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	107	83–128
Антигемофильный глобулин А (фактор VIII), % Antihemophilic globulin A (factor VIII), %	209	50–150
Антигемофильный глобулин В (фактор IX), % Antihemophilic globulin B (factor IX), %	153	50–150

• Иммунофенотипирование костного мозга методом многоцветной проточной цитометрии: иммунофенотип бластной популяции соответствует ОЛЛ, VII-вариант с коэкспрессией CD13, CD15 и CD33 (рисунки 1).

• Цитогенетическое исследование – при стандартном кариотипировании обнаружен кариотип 46,XY, t(17;19)(q22;p13) (рисунки 2). При исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) подтверждена перестройка гена *TCF3* (*E2A*). При исследовании методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией обнаружена экспрессия химерного транскрипта *TCF3::HLF*.

Прямое секвенирование по Сэнгеру показало наличие у пациента химерного транскрипта типа 1, т. е. слияние экзона 16 гена *TCF3* и экзона 4 гена *HLF*.

• КТ придаточных пазух носа, органов грудной клетки и брюшной полости/малого таза: диффузные участки разрежения костной структуры (рисунки 3). Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Признаки течения воспалительного процесса в верхнечелюстной пазухе слева. Аденоидные вегетации II степени.

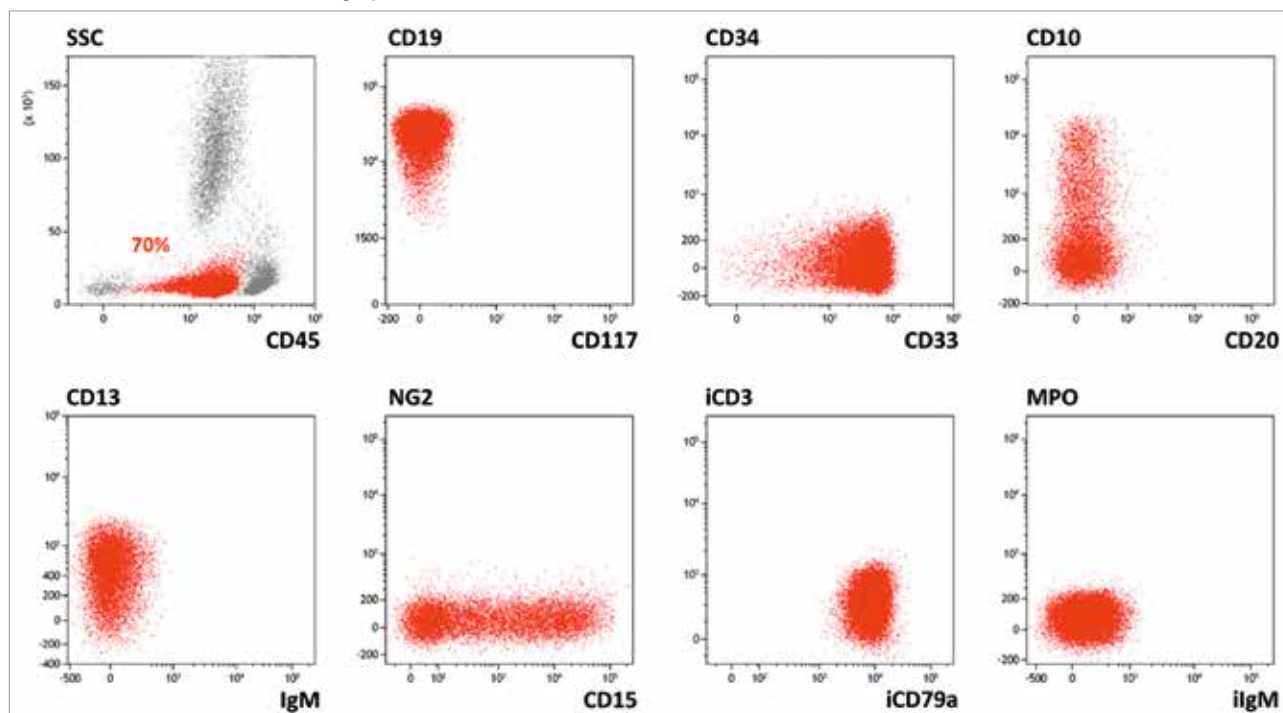
• Магнитно-резонансная томография головного мозга: выявлено патологическое образование лобной и основной костей. Диффузные изменения

Рисунок 1

Результаты первичного иммунофенотипирования костного мозга пациента Р. Опухолевые клетки (на точечных графиках показаны красным) характеризуются яркой экспрессией CD19, CD33, внутриклеточного (i) CD79a и слабой экспрессией CD45, CD10, CD15, CD13. Нормальные клетки костного мозга на графике экспрессии CD45 и значения параметра бокового светорассеяния (side-scatter, SSC) показаны серым

Figure 1

The results of initial immunophenotyping of the patient's R. bone marrow cells. Tumor cells (highlighted red in the dot plots) are characterized by the strong expression of CD19, CD33, and intracellular (i) CD79a and the weak expression of CD45, CD10, CD15, CD13. Normal bone marrow cells on the dot plot displaying CD45 expression and the values of side-scatter (SSC) are shown in gray

**Рисунок 2**

Транслокация t(17;19)(q22;p13)

Figure 2

The t(17;19)(q22;p13) translocation



костей черепа (mts?). Тотальное заполнение патологическим содержимым левой верхнечелюстной пазухи. Признаков объемного или очагового поражения головного мозга не выявлено (рисунок 4).

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы: признаки диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы и обеих почек, гепатомегалии, мелких конкрементов желчного пузыря.

Таким образом, пациенту поставлен клинический диагноз: ОЛЛ, ВII-вариант с коэкспрессией CD13, CD15, CD33, t(17;19), ЦНС1, первый острый период.

Терапия индукции ремиссии

Пациенту инициирована специфическая терапия по протоколу ALL-MB 2015, терапевтическая группа А. Терапия индукции была проведена в полном объеме.

На фоне дебюта заболевания и первой половины индукционной терапии отмечались выраженные электролитные нарушения, купированные сопроводительной терапией: гиперкальциемия до 4,22 ммоль/л, сопровождавшаяся диспептическими симптомами (тошнота, рвота), вторичной артериальной гипертензией; гипокалиемия; гипофосфатемия; гипомagneмия. Отмечалась выраженная коагулопатия потребления (купировалась к 25-му дню индукции), сопровождавшаяся гипофибриногенемией (минимальное снижение до 1 г/л), повышением Д-димера до 11 000 нг/мл (таблица 1). Из инфекционных осложнений в ходе индукции отмечен левосторонний гайморит, купированный антибактериальной терапией.

Ответ на терапию индукции:

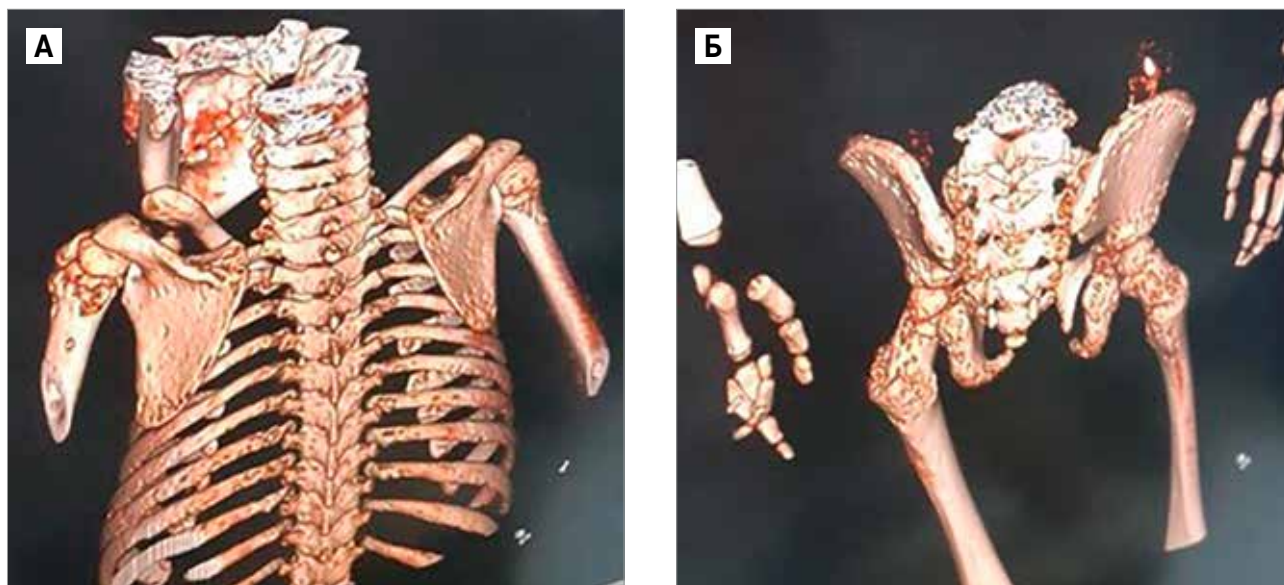
- на 8-е сутки бластные клетки периферической крови составили 195/мкл;

Рисунок 3

КТ органов грудной клетки и брюшной полости, 3D-реконструкция. Визуализируются множественные диффузные очаги костной деструкции

Figure 3

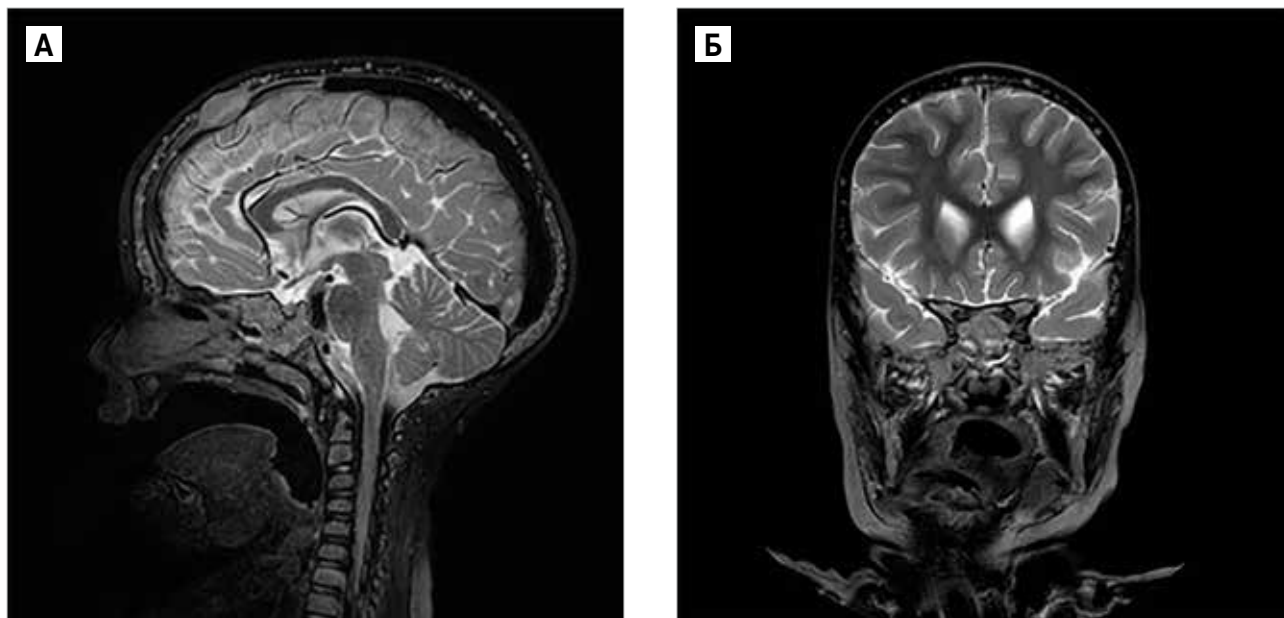
A chest and abdominal computed tomography (a 3D reconstruction image) showing multiple diffuse foci of bone destruction

**Рисунок 4**

Магнитно-резонансная томограмма черепа в саггитальной и аксиллярной проекциях в режиме T2-взвешенных изображений с подавлением жира. Визуализируется поражение костей основания и свода черепа с массивным опухолевым образованием в лобной и основной костях

Figure 4

T2-weighted fat-suppressed magnetic resonance imaging of the skull in the sagittal and axillary planes. There is an involvement of the bones of the skull base and vault with a massive tumor visualized in the frontal and sphenoid bones



– на 15-й день в миелограмме анаплазированные бластные клетки составили 77%, по результатам иммунофенотипирования – 38%;

– на 36-й день в общем анализе крови: лейкоциты $9,3 \times 10^9/\text{л}$ (бластные клетки 5%, миелоциты 4%, метамиелоциты 2%, палочкоядерные нейтрофилы 7%, сегментоядерные нейтрофилы 55%, лимфоциты 18%, моноциты 9%), гемоглобин 87 г/л, тромбо-

циты $189 \times 10^9/\text{л}$. В миелограмме анаплазированные бластные клетки составили 35% и 45% по точкам, по данным иммунофенотипирования – 56%. Экспрессия CD19 на поверхности бластных клеток 100%.

Таким образом, в результате проведенной терапии индукции по протоколу ALL-MB 2015 клинико-гематологическая ремиссия не была достигнута. Учитывая плохой прогноз заболевания, было принято решение

о выполнении клеточной терапии аутологичными CAR-T-лимфоцитами, специфичными к антигену CD19. Проведен аферез аутологичных лимфоцитов с последующим процессингом и изготовлением клеточного продукта.

Клеточная терапия

После предварительной лимфодеплеции флударабином и циклофосфамидом пациенту введено 3×10^6 /кг анти-CD19-CAR-T-лимфоцитов.

Динамика основных лабораторных показателей в ходе клеточной терапии представлена в *таблице 2*. На +14-е сутки от инфузии констатируется персистенция CAR-T-лимфоцитов и достигнута первая клиничко-гематологическая и молекулярная ремиссия, подтвержденная на +28-е сутки. CAR-T-терапия осложнилась развитием синдрома выброса цитокинов (CRS) III степени, синдромом нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (ICANS) IV степени (токсическая энцефалопатия, судорожный синдром, тонико-клонические судороги), которые были купированы сопроводительной терапией (дексаметазон, тоцилизумаб, симптоматическая терапия, включая противосудорожные препараты).

Мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) проводился методом многоцветной проточной цитометрии согласно стандарту группы «Москва–Берлин» [5] с модификациями, необходимыми для эффективного определения МОБ в условиях проведения CD19-направленной терапии [6, 7]. Кинетика МОБ на всем протяжении терапии показана на *рисунке 5*.

Ребенку планировалось выполнение аллогенной ТГСК от HLA-совместимого родственного донора-сисба. Однако родители пациента письменно отказались от ее проведения.

При обследовании на +450-й день от CD19-CAR-T-терапии обнаружено появление МОБ в количестве 1,002% с потерей экспрессии на опухолевых клетках CD19 и сохранением CD22 на 100% клеток (*рисунок 6*). В дальнейшем опухолевые клетки всегда оставались CD19-негативными.

Пациент обсужден коллегиально, принято решение о целесообразности проведения анти-CD22-CAR-T-клеточной терапии. Для сохранения клиничко-гематологической ремиссии к моменту начала анти-CD22-CAR-T-терапии было решено провести попытку сдерживающей химиотерапии: курс реиндукции + консолидации протокола ALL-MB 2015 (дексаметазон, винкристин, меркаптопурин, метотрексат, ПЭГ-аспарагиназа, люмбальные пункции с введением триплета).

При контрольном обследовании на +570-й день от первой CD19-CAR-T-терапии обнаружено нарастание

уровня МОБ до 2,794%, в связи с чем было решено начать терапию биспецифичными аутологичными анти-CD19-/CD22-CAR-T-лимфоцитами с предварительной лимфодеплецией в составе флударабина и циклофосфамида с профилактикой CRS тоцилизумабом в день введения аутолимфоцитов. В день 0 (на +580-й день от CD19-CAR-T) введен анти-CD19-/CD22-CAR-T-клеточный продукт в количестве $0,1 \times 10^6$ /кг. Учитывая отсутствие признаков CRS, ICANS, на +8-е сутки введена вторая доза анти-CD19-/CD22-CAR-T-лимфоцитов в количестве $0,9 \times 10^6$ /кг.

Динамика основных лабораторных показателей в ходе клеточной терапии представлена в *таблице 2*. За весь период наблюдения признаков токсичности не наблюдалось. Несмотря на персистенцию CD19-/CD22-CAR-T в крови, на +42-й день вновь отмечен рост МОБ (2,701%).

Учитывая рефрактерное течение заболевания, с +43-го дня от введения CD19-/CD22-CAR-T-клеток была начата полихимиотерапия по протоколу ОЛЛ-РЕЦ-2016 в составе блоков R1 и R2. При обследовании после второго блока полихимиотерапии по данным цитологического исследования на +92-й день от введения CD19-/CD22-CAR-T констатирован дальнейший рост уровня бластных клеток в костном мозге с развитием развернутого первого изолированного костномозгового рецидива.

В связи с рефрактерным течением заболевания принято решение о проведении терапии анти-CD22-моноклональным антителом-конъюгатом – инотузумабом озогамидином. Выполнено 3 внутривенных введения препарата: в 1-й день в дозе $0,8 \text{ мг/м}^2$, в 8-й и 15-й дни – в дозе $0,5 \text{ мг/м}^2$. Терапию перенес удовлетворительно, без признаков токсичности.

На +30-й день от первого введения анти-CD22-антител констатировано достижение второй клиничко-гематологической и молекулярной ремиссии. Принято решение о проведении аллогенной ТГСК, согласие родителей на процедуру получено. До начала ТГСК проводилась сдерживающая химиотерапия в объеме 2-й фазы протокола I BFM (циклофосфамид, цитарабин, меркаптопурин). На +65-й день от первого введения инотузумаба озогамидина начато кондиционирование перед аллогенной ТГСК в составе тотального облучения тела в дозе 12 Гр с флударабином и этопозидом; миелоинфузия от полностью совместимого родственного донора (сисб) прошла без осложнений. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» проводилась абатацептом в день 0, циклоспорином с –1-х суток, микофенолата мофетиллом с +1-й суток в общепринятых режимах.

Приживление лейкоцитарного ростка трансплантата зафиксировано на +12-е сутки, мегакариоцитарного ростка на +23-и сутки.

Контроль статуса пациента на +30, +55, +69, +100, +360-е сутки от ТГСК: трансплантат функционирует, сохраняется полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания, признаков реакции «трансплантат против хозяина» нет. На +360-е сутки конста-

тирована иммунореаконституция, позволившая начать ревакцинацию пациента. На момент настоящего сообщения пациент находится в ремиссии в течение 19 мес от введения инотузумаба озогамидина и 17 мес от ТГСК.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения

Table 2

Changes in the laboratory parameters during treatment

День от начала CAR-T-терапии Day before/after CAR-T cell therapy	Уровень CD3 ⁺ CD19CAR ⁺ в крови, % The level of CD3 ⁺ CD19CAR ⁺ in blood, %	Уровень CD3 ⁺ CD19CAR ⁺ в крови, × 10 ⁹ /л The level of CD3 ⁺ CD19CAR ⁺ in blood, × 10 ⁹ /L	Уровень CD4 ⁺ CD19CAR ⁺ в крови, × 10 ⁹ /л The level of CD4 ⁺ CD19CAR ⁺ in blood, × 10 ⁹ /L	Уровень CD8 ⁺ CD19CAR ⁺ в крови, × 10 ⁹ /л The level of CD8 ⁺ CD19CAR ⁺ in blood, × 10 ⁹ /L	Бласты в костном мозге, % Blast cells in bone marrow, %	ИФТ МОВ в костном мозге*, % Immunophenotype of MRD cells in bone marrow*, %	ПЦР МОВ TCF3::HLF PCR-based MRD analysis TCF3::HLF
-15	—	—	—	—	45	57,331 (CD19 – 100%, CD22 – 100%)	Обнаружен Detected
Ауто-CD19-CAR-T First auto CD19 CAR-T therapy							
0	—	—	—	—	—	—	—
+3	0,2744	0,00028	0,00024	0,00003	—	—	—
+7	57,15	1,29746	0,04282	1,25309	—	—	—
+11	36,51	0,62391	0,0141	0,5838	—	—	—
+14	44,05	1,06972	0,04086	1,02436	< 5	0	Не обнаружен Not detected
+28	61,5	1,04426	0,03509	0,98088	< 5	0	—
+90	45,56	0,67426	0,00904	0,65248	< 5	0	Не обнаружен Not detected
+180	20,46	0,62787	0,00571	0,60708	< 5	0	Не обнаружен Not detected
+210	—	—	—	—	< 5	0	Не обнаружен Not detected
+300	9,2	0,3513	—	—	< 5	0	Не обнаружен Not detected
+450	4,1	0,139942	—	—	5	1,002 (CD19 – 0%, CD22 – 100%)	Обнаружен Detected
+570	—	—	—	—	5,2	2,794	Обнаружен Detected
Ауто-CD19-/CD22-CAR-T Second auto CD19/22 CAR-T therapy							
+580/0	—	—	—	—	—	—	—
+587/+7	0,4	0,001738	0,000732	0,000823	2,5	0,042	—
+11	9,29	0,076326	0,001214	0,068479	—	—	—
+14	26,95	0,313201	0,002568	0,293783	0	0,689	Обнаружен Detected
+21	11,72	0,10863	0,000771	0,105588	—	—	—
+28	1,48	0,009512	0,009512	0,008124	1	1,291	Обнаружен Detected
+42	—	—	—	—	0	2,701	—
+70	—	—	—	—	5	2,339	Обнаружен Detected
+92	—	—	—	—	23	7,321	Обнаружен Detected
Анти-CD22 MAB (инотузумаб озогамидин) Anti-CD22 mAb (inotuzumab ozogamicin)							
+95/0	—	—	—	—	—	—	—
+125/30	—	—	—	—	< 5	0	Не обнаружен Not detected
Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT							
+158/65/0	—	—	—	—	—	—	Не обнаружен Not detected
+30	—	—	—	—	< 5	0	Не обнаружен Not detected
+132	—	—	—	—	< 5	0	Не обнаружен Not detected

Примечание. ИФТ – иммунофенотип; ПЦР – полимеразная цепная реакция; * – данные исследования МОВ в ликворе в таблице не представлены, во всех точках исследования патологических клеток обнаружено не было.

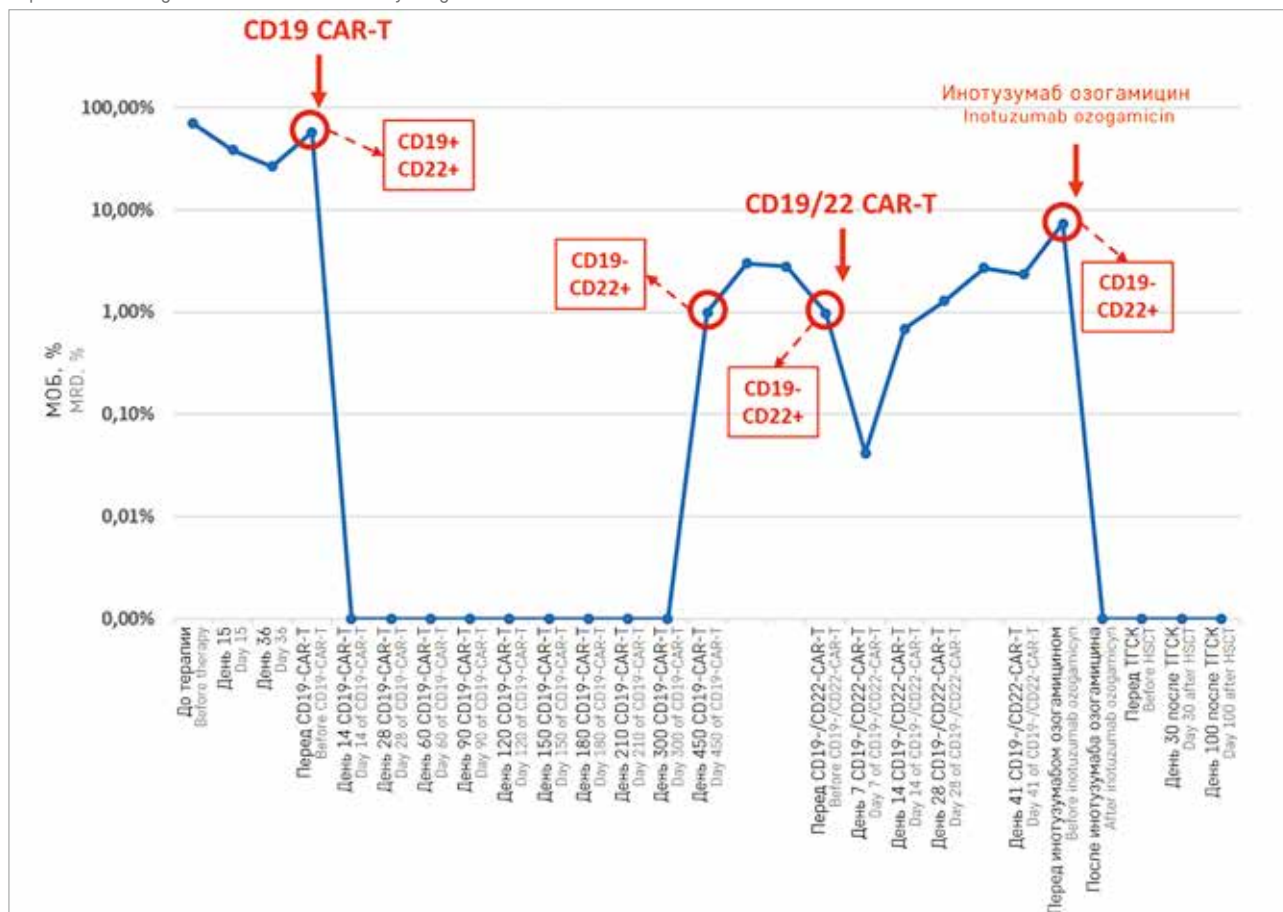
Note. PCR – polymerase chain reaction; MRD – minimal residual disease; * – the results of MRD testing in CSF samples are not presented in the table since there were no blast cells in the samples collected from any time; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

Рисунок 5

Кинетика элиминации опухолевых клеток в костном мозге пациента Р. по данным иммунофенотипирования. Уровень МОБ на разных этапах терапии показан синим, применение таргетных препаратов и тип терапии – красным, экспрессия таргетируемых молекул на ключевых этапах терапии – коричневым

Figure 5

The kinetics of tumor cell elimination in the patient's R. bone marrow revealed by immunophenotyping. The level of MRD at different stages of treatment is shown in blue, the use of target drugs and types of therapy are shown in red, the expression of targeted molecules at the key stages of treatment are shown in brown



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лейкозы с транслокацией t(17;19) значительно чаще наблюдаются в детском и подростковом возрасте и нередко ассоциированы с гиперкальциемией и развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [2]. Точные молекулярные механизмы, лежащие в основе этих феноменов, на сегодняшний день до конца неизвестны, до 50% пациентов имеют дополнительные аномалии в бластных клетках. Транслокация t(17;19) связана с крайне плохим клиническим прогнозом даже при использовании интенсифицированных схем терапии. Резистентность опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам, как принято считать, обусловлена ингибированием механизмов апоптоза [8, 9].

Химерный онкоген *TCF3-HLF* и его роль в патогенезе острого лимфобластного лейкоза

Генетический локус *TCF3* (*E2A*) располагается в хромосоме 19 и дает начало двум факторам

транскрипции – E12 и E47, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга пре-мРНК. Продукты синтеза E12 и E47 содержат участки связывания с ДНК в областях промоторов/энхансеров генов иммуноглобулинов. Связываясь с регуляторными элементами и взаимодействуя (напрямую или опосредованно) с белковыми компонентами аппарата транскрипции, они контролируют скорость движения РНК-полимеразы II. *TCF3* широко экспрессируется в различных клетках человеческого организма, в частности он играет роль в созревании и дифференцировке В-лимфоцитов, принимая участие в регуляции процесса реаранжировки генов цепей иммуноглобулинов [10, 11].

Транслокация t(17;19) приводит к формированию онкогена *TCF3::HLF*, продуктом которого является химерный транскрипционный фактор, обладающий аномальной активностью. При образовании онкогена *TCF3::HLF* происходит слияние N-концевого трансактивационного домена *TCF3* с С-концевыми ДНК-связывающим доменом и доменом димеризации *HLF* (hepatic leukemia factor – печеночный фактор

Рисунок 6

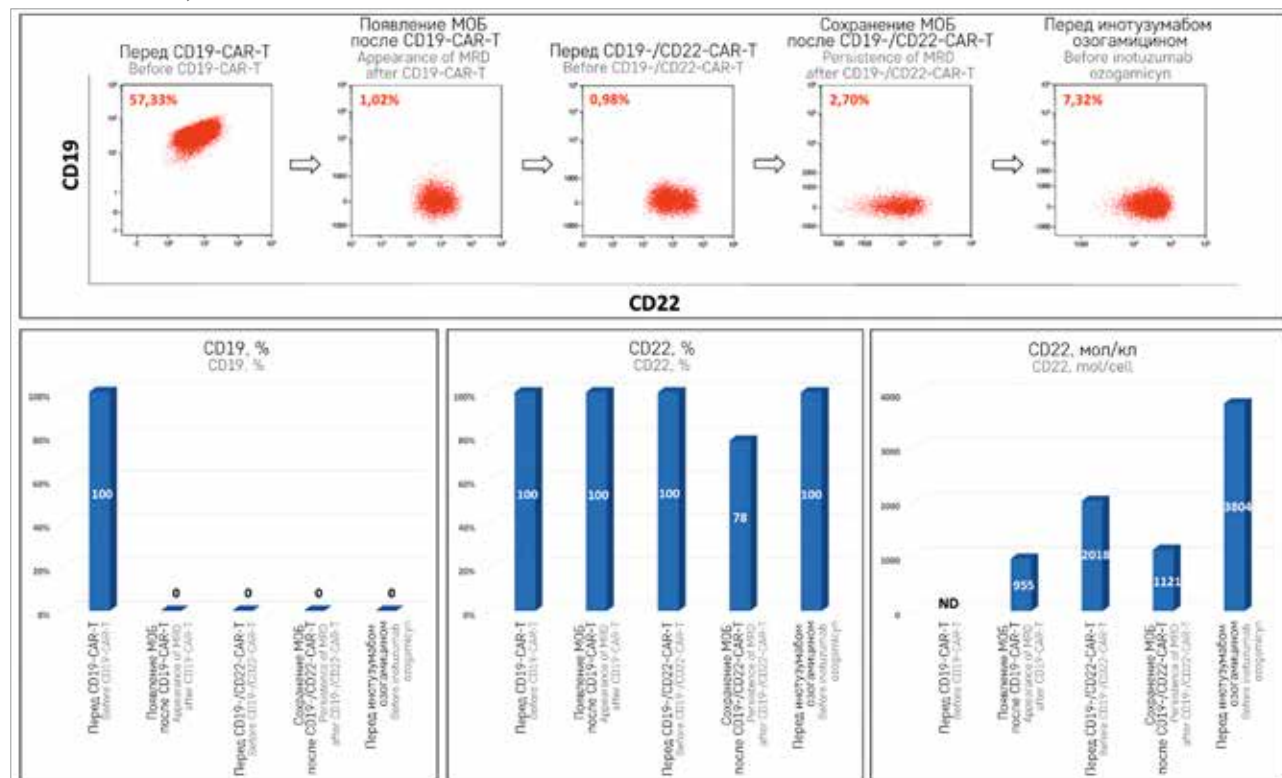
Изменение экспрессии таргетируемых антигенов (CD19 и CD22) опухолевыми клетками пациента Р. во время терапии

А – точечные графики экспрессии CD19/CD22, указано также процентное содержание опухолевых клеток в костном мозге; Б – изменение процентного содержания CD19-позитивных клеток; В – изменение процентного содержания CD22-позитивных клеток; Г – изменение плотности экспрессии CD22 (среднего количества молекул на клетке)

Figure 6

Changes in the expression of targeted antigens (CD19 and CD22) by tumor cells in the patient R. during therapy

А – dot plots displaying the expression of CD19/CD22 and the percentage of tumor cells in the bone marrow; Б – change in the percentage of CD19-positive cells; В – change in the percentage of CD22-positive cells; Г – change in the density expression of CD22 (an average number of molecules on a cell)



лейкемии) [8]. Таким образом, хромосомная транслокация помещает химерный онкоген под контроль промотора *TCF3*, который активен в лимфоидных клетках, тем самым приводя к экспрессии генов, подконтрольных *HLF* (рисунок 7) [1, 8, 12].

На сегодняшний день известны два различных варианта транслокации t(17;19). При транслокации I типа в образовании химерного гена участвуют экзон 16 гена *TCF3* и экзон 4 гена *HLF*, при транслокации II типа – экзон 15 гена *TCF3* и экзон 4 гена *HLF* (рисунок 8) [13]. Таким образом, химерные онкогены I и II типов содержат в себе одинаковый фрагмент гена *HLF*, но отличаются по длине фрагмента *TCF3*. Несмотря на структурные различия, химерные белки I и II типов функционально идентичны, обладают одинаковыми способностями к связыванию с ДНК и регуляции транскрипции [15]. В литературе есть сообщения о том, что у пациентов с транслокацией I типа чаще наблюдаются нарушения со стороны системы гемостаза, в частности развитие ДВС [8, 9]. Тем не менее ввиду редкости этих генетических вариантов данные об их клинических особенностях требуют уточнения на больших выборках пациентов.

Ген *HLF* в норме у человека экспрессируется в печени и ряде других тканей, но не экспрессируется в лимфоидных клетках. *HLF* человека является гомологом транскрипционного фактора CES-2 нематод, который в процессе развития *C. elegans* регулирует гибель специфической пары серотонинергических нейронов [16]. CES-2 индуцирует апоптоз путем подавления экспрессии *ses-1* – гена, ответственного за выживание клеток и подавляющего механизм программируемой клеточной гибели (рисунок 9А) [17].

В отличие от CES-2, выполняющего проапоптотическую функцию у нематод путем подавления экспрессии *ses-1*, у человека химерный онкоген *TCF3::HLF*, напротив, подавляет апоптоз путем стимуляции экспрессии *SLUG* (человеческого гомолога *ses-1*), в норме ответственного за защиту гемопоэтических клеток от апоптоза, индуцированного повреждением ДНК [17]. Это подтверждается данными о том, что экспрессия доминантно-негативной формы *TCF3::HLF* в клетках, несущих транслокацию t(17;19), подавляет функцию *TCF3-HLF* и приводит к p53-опосредованному апоптозу (рисунок 9Б, В) [16, 17].

Рисунок 9

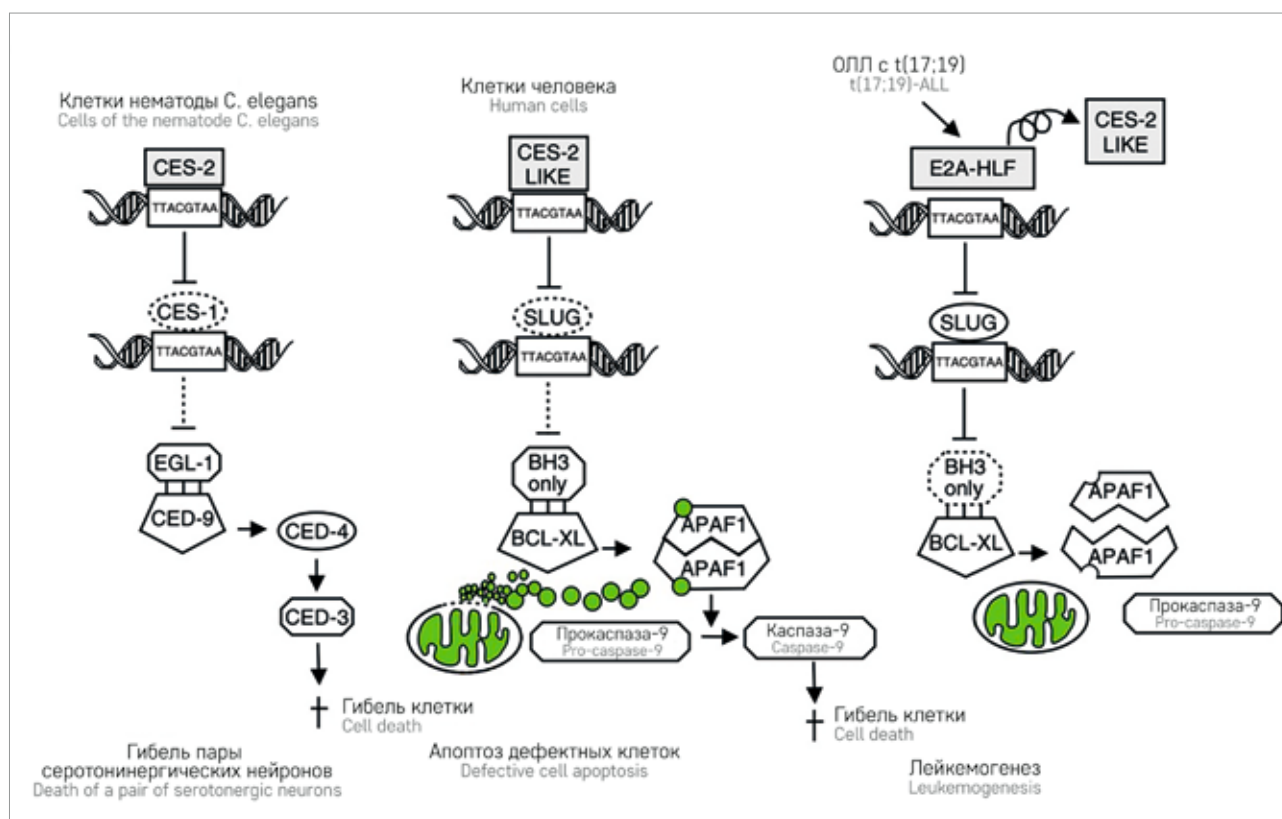
Механизмы апоптоза с участием CES-2 и его гомологов у нематоды и человека, роль химерного онкогена *TCF3::HLF* в патогенезе ОЛЛ (адаптировано из [17], с изменениями)

А – у нематоды *C. elegans* белок CES-2 подавляет экспрессию *ces-1*, тем самым вызывая программируемую клеточную гибель пары серотонинергических нейронов. Этот путь включает активацию EGL-1 – белка BH3-семейства, который нарушает связывание CED-9 и CED-4. В результате высвобождения адаптерного белка CED-4 активируется каспаза CED-3, что в итоге приводит к клеточной гибели; Б – у человека сходный путь гибели клеток регулирует выживание миелоидных предшественников. Гомолог CES-2 подавляет экспрессию *SLUG* (гомолог *ces-1*). В отсутствие *SLUG* происходит активация белка BH3-only, что ведет к подавлению активности антиапоптотических белков, таких как Bcl-2 и Bcl-xL, высвобождению цитохрома С из митохондрий и активации нижестоящих эффекторных молекул (APAF1, каспаза-9); В – поскольку *CES-2* и *TCF3-HLF* распознают одну и ту же последовательность ДНК, экспрессия последнего приводит к подавлению механизмов апоптоза в клетках

Figure 9

Mechanisms of apoptosis involving CES-2 and its homologues in nematodes and humans, the role of fusion oncogene *TCF3::HLF* in the pathogenesis of ALL (adapted with changes from [17])

А – in the nematode *C. elegans*, the CES-2 protein negatively regulates *ces-1* which results in the programmed cell death of a pair of serotonergic neurons. This pathway involves the activation of EGL-1, a BH3 family protein which affects the binding of CED-9 to CED-4. The release of the adaptor protein CED-4 causes the activation of the caspase CED-3, thereby leading to cell death; Б – in humans, a similar cell-death pathway regulates the survival of myeloid progenitors. A CES-2 homologue inhibits the expression of *SLUG* (*ces-1* homologue). In the absence of *SLUG*, the BH3-only protein is activated, resulting in the inhibition of the activity of antiapoptotic proteins such as Bcl-2 and Bcl-xL, the release of cytochrome C from the mitochondria and the activation of downstream effector molecules (APAF1, caspase-9); В – because *CES-2* and *TCF3-HLF* recognize the same DNA sequence, expression of the latter leads to the inhibition of apoptosis in cells



фоцитов ведет к гипосплении и лимфопении, но не является летальной [18]. Эти данные подчеркивают как важность изначального уровня дифференцировки клетки, так и необходимость наличия дополнительных генетических событий для бластной трансформации в случае ОЛЛ с транслокацией t(17;19).

Особенности клинической картины при остром лимфобластном лейкозе с транслокацией t(17;19)

Интересной особенностью лейкозов с транслокацией t(17;19) являются часто наблюдаемые у этих пациентов нарушения со стороны системы гемостаза, в целом не характерные для лимфобластных лейкозов в детском возрасте. Так, одна из первых публикаций, посвященных характеристике этого

варианта ОЛЛ, представляет собой серию клинических случаев, где из 17 пациентов у 8 наблюдалось развитие ДВС в дебюте заболевания или при рецидиве [20]. Позже были опубликованы новые единичные сообщения о пациентах детского и взрослого возраста с данной транслокацией и нарушениями со стороны системы плазменного свертывания: удлинением протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, гипофибриногенемией [2, 21–23]. К сожалению, на сегодняшний день точные молекулярные механизмы, лежащие в основе нарушений гемостаза у пациентов с транслокацией t(17;19), неизвестны.

Другая особенность лейкозов с транслокацией t(17;19) – часто наблюдаемая гиперкальциемия. Так,

в серии клинических случаев [20] значимое повышение сывороточной концентрации кальция наблюдалось у 10 из 13 пациентов. Inukai и соавт. сообщили о 22 пациентах детского возраста с ОЛЛ и гиперкальциемией (> 12 мг/дл), в том числе о 5 больных с транслокацией t(17;19) [24]. У 11 пациентов наблюдалась повышенная концентрация в сыворотке пептида, родственного паратиреоидному гормону (parathyroid hormone related peptide, PTHrP), – белка, который входит в семейство паратиреоидного гормона и участвует в регуляции кальциевого и костного гомеостаза и процессов развития различных тканей и органов. Это наблюдение позволило предположить наличие связи между наличием у пациента лейкоза с транслокацией t(17;19) и нарушениями работы паратиреоидной оси. Тем не менее в другой публикации, где сообщается о 3 случаях ОЛЛ с транслокацией t(17;19), у 2 пациентов наблюдалась значимая гиперкальциемия (16,8 мг/дл и 15,6 мг/дл), которая, однако, сопровождалась нормальным уровнем PTHrP [2]. Таким образом, механизмы гиперкальциемии при ОЛЛ с транслокацией t(17;19) до конца не изучены.

Прогноз и существующие подходы к лечению

Наличие транслокации t(17;19) у пациентов с ОЛЛ ассоциировано с крайне неблагоприятным клиническим прогнозом. По данным литературы, 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с этой транслокацией составляет 0%, и большинство случаев заканчиваются летальным исходом в течение первых 2 лет с момента постановки диагноза [2, 19, 21]. Таким образом, наличие у пациента этого генетического варианта может рассматриваться в качестве независимого неблагоприятного прогностического фактора [2].

Ввиду малой распространенности и плохого клинического прогноза на сегодняшний день не существует общепринятых рекомендаций относительно подходов к терапии ОЛЛ с транслокацией t(17;19). К сожалению, даже при использовании интенсифицированных схем терапии и проведении ТГСК у пациентов, достигших ремиссии, часто наблюдается развитие рецидива заболевания [13, 22, 24]. В связи с этим предпринимаются попытки изучения эффективности новых подходов к лечению, в частности применения ингибиторов тирозинкиназ, иммунотерапии и клеточной терапии.

Glover и соавт. [25] сообщили о 10-летнем пациенте с ОЛЛ с транслокацией t(17;19), лимфобласты которого продемонстрировали *in vitro* высокую чувствительность к дазатинибу – ингибитору тирозинкиназы BCR-ABL, также обладающему активностью в отношении киназ SRC-семейства (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, PDGFR β и BTK [26]. После добавления дазатиниба в дозировке 60 мг/м² к терапии

по протоколу Children's Oncology Group Study для группы очень высокого риска (AALL0031) спустя 2 мес от постановки диагноза пациент достиг клинико-гематологической ремиссии, подтвержденной методами FISH и проточной цитометрии. Спустя 9 мес у пациента случился развернутый рецидив ОЛЛ, сопровождавшийся гиперкальциемией, абдоминальным болевым синдромом и появлением бластов в периферической крови. Пациент скончался спустя 11 мес от постановки диагноза от полиорганной недостаточности. Этот клинический случай указывает на необходимость дальнейших исследований эффективности ингибиторов тирозинкиназ при ОЛЛ с транслокацией t(17;19).

Глубокий анализ мутационного ландшафта ОЛЛ с транслокацией t(17;19) показал, что при этом варианте лейкоза часто наблюдаются мутации генов пути RAS: *NRAS*, *KRAS* и *PTPN11*, наличие которых ассоциировано с более тяжелым течением заболевания и высоким риском рецидива [19]. Исследование эффективности различных терапевтических агентов с помощью ксенографтных моделей продемонстрировало резистентность ОЛЛ с транслокацией t(17;19) к классическим химиотерапевтическим агентам, включая аналоги нуклеотидов (например, цитарабин) и ингибиторов веретена деления (например, винкристин), но высокую чувствительность к глюкокортикоидам, антрациклинам и ряду таргетных препаратов. В частности, крайне высокую эффективность продемонстрировал венетоклакс (ABT-99) – селективный ингибитор белка Bcl-2. Несмотря на впечатляющие результаты в исследованиях *ex vivo* и *in vivo*, данные о клинической эффективности венетоклакса у пациентов с ОЛЛ с транслокацией t(17;19) на данный момент крайне ограничены.

Учитывая высокую экспрессию CD19, свойственную бластным клеткам при ОЛЛ с транслокацией t(17;19) [27], перспективным представляется использование в лечении этого заболевания CD19-направленной иммунотерапии. Так, Mouttet и соавт. сообщили об успешном опыте применения блинатумомаба у 9 пациентов с ОЛЛ с транслокацией t(17;19) [27]. Блинатумомаб представляет собой биспецифическое анти-CD3- и анти-CD19-антитело, которое способно рекрутировать собственные Т-клетки пациента против В-клеток, экспрессирующих CD19, опосредуя их лизис. Большая часть пациентов получали блинатумомаб во время первой консолидации в качестве бридж-терапии перед проведением ТГСК. Все пациенты достигли МОБ-негативной ремиссии после терапии блинатумомабом, 7 из них получили ТГСК, для 1 больного она планировалась на момент публикации. Медиана наблюдения с момента начала терапии блинатумомабом составила 342 дня, и 4 пациента по-прежнему находились в ремиссии спустя

1317, 1292, 1245 и 342 дня. Три пациента умерли ввиду инфекционных осложнений, не связанных с терапией блинатумомабом [27]. Полученные результаты указывают на то, что CD19-направленная терапия может рассматриваться у пациентов с ОЛЛ с транслокацией t(17;19) сразу после завершения индукции. Тем не менее необходимо подтверждение данных об эффективности этого подхода на больших группах пациентов.

Другим перспективным направлением в лечении пациентов с ОЛЛ с транслокацией t(17;19) представляется использование аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR-T). Химерный антигенный рецептор состоит из внеклеточного домена – одноцепочечного переменного фрагмента антитела (single-chain variable fragment) и внутриклеточных сигнальных доменов, состоящих из ξ -цепи CD3 и дополнительных ко-стимулирующих молекул. Активация Т-клеток происходит в процессе передачи сигнала от внеклеточного домена, который распознает опухолевый антиген, через трансмембранный домен на внутриклеточный. Такая структура CAR позволяет Т-лимфоцитам специфически реагировать на опухолевые клетки, экспрессирующие избранные антигены, несмотря на их генетические особенности. Ранее Wang и соавт. сообщили о первом опыте оценки клинической эффективности иммунотерапии CAR-T-клетками у пациентов с рецидивом/рефрактерным течением *TCF3-HLF*-позитивного ОЛЛ [21]. При ОЛЛ с транслокацией t(17;19) наблюдается высокая экспрессия бластными клетками как CD19, так и CD22. Авторы сообщили о 4 пациентах детского возраста, которые получили терапию только CD19-специфичными или комбинированную терапию CD19- и CD22-специфичными CAR-T-клетками после стандартного кондиционирования с использованием флударабина и циклофосфамида. Пациенты получили инфузии 18×10^6 , 6×10^6 , 5×10^6 и 7×10^6 CAR-T-клеток/кг массы тела. Все 4 пациента достигли МОБ-негативной ремиссии после проведения CAR-T-терапии. Двум пациентам (1 и 3) впоследствии была проведена ТГСК от гаплоидентичного донора. У пациента 1 развился рецидив заболевания через 7,2 мес после трансплантации, и он получил инфузию донорских анти-CD19-/CD22-CAR-T-лимфоцитов, после чего была констатирована вторая клинико-гематологическая ремиссия и проведена трансплантация пуповинной крови. К сожалению, этот ребенок умер от реакции «трансплантат против хозяина» тяжелой степени через 8,4 мес после повторной трансплантации. У пациентов 2 и 4 наблюдался клинический ответ на CAR-T-терапию без ТГСК в течение 13,8 и 6,8 мес соответственно. Пациент 3 находился в ремиссии в течение 10,6 мес на момент публикации [21].

Несмотря на ретроспективный характер исследования и короткий период наблюдения за пациентами, полученные данные о клинической эффективности CAR-T-терапии позволяют рассматривать ее в качестве многообещающего терапевтического подхода в лечении ОЛЛ с транслокацией t(17;19).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный нами пациент имел классические клинические признаки, описанные ранее в мировой литературе у больных ОЛЛ с транслокацией t(17;19). Характерные электролитные и коагулогические нарушения, как и описано в литературе, постепенно купируются по мере снижения бластоза и становления ремиссии.

Многие больные, описанные в литературе, формально достигают клинико-гематологической ремиссии, но быстро рецидивируют. Ранее в нашем исследовании ALL-MB 2015 уже были отмечены 2 больных с данной формой лейкоза, генетическая поломка у которых была идентифицирована только в момент ранних костномозговых рецидивов при уточняющем генетическом исследовании в референс-лаборатории. Ретроспективный анализ данных случаев показал, что эти 2 пациента достигли клинико-лабораторных ремиссий в срок и получали протокольное лечение в региональных клиниках без каких-либо особенностей. К сожалению, заболевание у этих больных оказалось абсолютно рефрактерным к проведенному противорецидивному лечению и они оба погибли. Как было показано Fischer и соавт., большинство пациентов с данным лейкозом являются МОБ-позитивными после индукции. В описанном нами случае даже морфологическая ремиссия в ходе 4-компонентной терапии индукции по протоколу ALL-MB 2015 достигнута не была. Зная плохой прогноз заболевания, мы сразу решили прибегнуть к наиболее перспективной тактике лечения – иммунотерапии. До настоящего времени неизвестно, какой метод иммунотерапии предпочтителен – применение моноклональных антител к антигенам бластных клеток CD19 и/или CD22 или CAR-T-клеточная терапия аутологичными лимфоцитами, направленными к тем же антигенам. Не до конца изучены предикторы рецидива после блинатумомаба и инотузумаба озогамидина, а также CAR-T-клеточной терапии. Неясно также, всегда ли такая терапия будет являться лишь «мостиком» к аллогенной ТГСК или возможны варианты лечения без трансплантации. Применительно к ОЛЛ с транслокацией t(17;19) большинство исследователей пока не рискуют отказываться от ТГСК без убедительных причин.

Выбор терапии в нашем случае оказался случайным и был обусловлен большей доступностью

в тот момент не блинатуномаба, а аутологичных CAR-T-клеток. Тем не менее всего через 2 нед после инфузии 1 дозы аутологичных CD19-направленных CAR-T-лимфоцитов была достигнута ИФТ-МОБ- и молекулярная ремиссия заболевания, которая сохранялась примерно год. К сожалению, родители отказались от предложенной аллогенной ТГСК, имея полностью совместимого родственного донора-сисба. Данный отказ, очевидно, был инспирирован довольно выраженной токсичностью (III–IV степени) клеточной терапии, что вызвало обоснованные страхи перед ТГСК. В интервале между 360-ми и 450-ми сутками от введения CAR-T-клеток у пациента развился молекулярный и МОБ-рецидив с потерей экспрессии CD19 на поверхности бластных клеток, которые и далее оставались CD19-негативными [28]. К счастью, в то же время высокая экспрессия CD22 сохранялась, что позволило предпринять попытку терапии биспецифичными CD19-/CD22-CAR-T-аутолимфоцитами [29, 30], оказавшуюся неудачной, но и нетоксичной. После введения биспецифичных CD19-/CD22-CAR-T-лимфоцитов процентное содержание CD22-позитивных бластных клеток несколько снизилось (*рисунок 6B*). Также изменилось среднее количество молекул CD22 на 1 клетке (*рисунок 6Г*), определявшееся при помощи системы QuantiBRITE (Becton Dickinson, SJ, CA) [31]. Тем не менее перед началом курса инотузумаба озогамидина плотность экспрессии CD22 была наиболее высокой, что является одним из факторов благоприятного прогноза при таргетировании CD22 [32, 33]. В интервале между второй попыткой клеточной терапии и терапией инотузумабом озогамидином у пациента начал нарастать уровень МОБ и попытки реиндукции высокодозными блоками химиотерапии оказались абсолютно неэффективными – прямо на фоне химиотерапии у больного развился развернутый костномозговой рецидив ОЛЛ. Данное наблюдение еще раз подчеркивает бесперспективность у подобных больных проведения химиотерапии, так как кроме инфекционных осложнений, неминуемо

сопровождающих миелотоксическую цитопению, никакого эффекта получить обычно не удастся. Терапия инотузумабом озогамидином оказалась ожидаемо высокоэффективной с быстрым достижением молекулярной и ИФТ-МОБ-ремиссии. В этот раз, несмотря на существенные риски веноокклюзионной болезни печени, было решено не откладывать консолидирующую ремиссию аллогенную ТГСК, которая, к счастью, оказалась лишенной токсичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий случай представляет собой важное наблюдение возможности достижения глубокой ремиссии на фоне иммунотерапии и перспективности попыток терапии в случае молекулярного или развернутого морфологического рецидива у больных ОЛЛ с транслокацией t(17;19). Смена таргетной цели или мультитаргетное воздействие в подобных случаях являются обоснованной стратегией, позволяющей достичь успеха терапии. Отказаться от аллогенной ТГСК, однако, в подобных случаях пока невозможно. Учитывая известную резистентность к химиотерапии, такой подход может применяться и в постиндукционной терапии первой линии для достижения максимально «глубокой» ремиссии перед ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
 Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
 Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
 Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
 Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
 Rumyantseva Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>
 Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- Huang Y., Mouttet B., Warnatz H.-J., Risch T., Rietmann F., Frommelt F., et al. The Leukemogenic TCF3-HLF Complex Rewires Enhancers Driving Cellular Identity and Self-Renewal Conferring EP300 Vulnerability. *Cancer Cell* 2019; 36 (6): 630–44.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.10.004
- Minson K.A., Prasad P., Vear S., Borinstein S., Ho R., Domm J., Frangoul H. t(17;19) in Children with Acute Lymphocytic Leukemia: A Report of 3 Cases and a Review of the Literature. *Case Rep Hematol* 2013; 2013: 563291. DOI: 10.1155/2013/563291
- Hakeem A., Shiekh A.A., Bhat G.M., Lone A.R. Prognostication of ALL by Cytogenetics. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015; 31 (3): 322–31. DOI: 10.1007/s12288-014-0483-0
- Lazaryan A., Dolan M., Zhang M.-J., Wang H.-L., Kharfan-Dabaja M.A., Marks D.I., et al. Impact of cytogenetic abnormalities on outcomes of adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a study by the Acute Leukemia Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Haematologica* 2020; 105 (5): 1329–38. DOI: 10.3324/haematol.2019.220756
- Попов А.М., Белевцев М.В., Боякова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Фадеева М.С. и др. Стандартизация определения минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Опыт работы российско-белорус-

- ской кооперативной группы. Онкогематология 2016; 11 (4): 64–73. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-64-73
6. Mikhailova E., Semchenkova A., Illarionova O., Kashpor S., Brilliantova V., Zakharova E., et al. Relative expansion of CD19-negative very-early normal B-cell precursors in children with acute lymphoblastic leukaemia after CD19 targeting by blinatumomab and CAR-T cell therapy: implications for flow cytometric detection of minimal residual disease. *Br J Haematol* 2021; 193 (3): 602–12. DOI: 10.1111/bjh.17382
 7. Mikhailova E., Itov A., Zerkalenkova E., Roumiantseva J., Olshanskaya Yu., Karachunskiy A., et al. B-lineage antigens that are useful to substitute CD19 for minimal residual disease monitoring in B cell precursor acute lymphoblastic leukemia after CD19 targeting. *Cytometry B Clin Cytom* 2022; 102 (5): 353–9. DOI: 10.1002/cyto.b.22088
 8. Hunger S. Chromosomal translocations involving the *E2A* gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood* 1996; 87 (4): 1211–24.
 9. Hunger S., Devaraj P.E., Foroni L., Secker-Walker L.M., Cleary M.L. Two types of genomic rearrangements create alternative *E2A*-HLF fusion proteins in t(17;19)-ALL. *Blood* 1994; 83 (10): 2970–7.
 10. Kadesch T. Helix-loop-helix proteins in the regulation of immunoglobulin gene transcription. *Immunol Today* 1992; 13 (1): 31–6. DOI: 10.1016/0167-5699(92)90201-h
 11. Ольховский И.А., Комина А.В., Столяр М.А., Горбенко А.С. Молекулярно-генетические нарушения при острых лейкозах как основа разработки диагностических тестов (обзор литературы). *Лабораторная служба* 2020; 9 (4): 26–45. DOI: 10.17116/labs2020904126
 12. Huang Y., Bourquin J.-P. Targeting the oncogenic activity of TCF3-HLF in leukemia. *Mol Cell Oncol* 2020; 7 (3): 1709391. DOI: 10.1080/23723556.2019.1709391
 13. Panagopoulos I., Micci F., Thorsen J., Haugom L., Tierens A., Ulvmoen A., Heim S. A novel TCF3-HLF fusion transcript in acute lymphoblastic leukemia with a t(17;19)(q22;p13). *Cancer Genet* 2012; 205 (12): 669–72. DOI: 10.1016/j.cancergen.2012.10.004
 14. Lejman M., Włodarczyk M., Zawitkowska J., Kowalczyk J.R. Comprehensive chromosomal aberrations in a case of a patient with TCF3-HLF-positive BCP-ALL. *BMC Med Genomics* 2020; 13 (1): 58. DOI: 10.1186/s12920-020-0709-y
 15. Hunger S.P., Brown R., Cleary M.L. DNA-Binding and Transcriptional Regulatory Properties of Hepatic Leukemia Factor (HLF) and the t(17;19) Acute Lymphoblastic Leukemia Chimera E2A-HLF. *Mol Cell Biol* 1994; 14 (9): 5986–96. DOI: 10.1128/mcb.14.9.5986-5996.1994
 16. Honda H., Inaba T., Suzuki T., Oda H., Ebihara Y., Tsuiji K., et al. Expression of E2A-HLF chimeric protein induced T-cell apoptosis, B-cell maturation arrest, and development of acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 93 (9): 2780–90.
 17. O'Neil J., Look A.T. Mechanisms of transcription factor deregulation in lymphoid cell transformation. *Oncogene* 2007; 26 (47): 6838–49. DOI: 10.1038/sj.onc.1210766
 18. Duque-Afonso J., Smith K.S., Cleary M.L. Conditional Expression of E2A-HLF Induces B-Cell Precursor Death and Myeloproliferative-Like Disease in Knock-In Mice. *PLoS One* 2015; 10 (11): e0143216. DOI: 10.1371/journal.pone.0143216
 19. Fischer U., Forster M., Rinaldi A., Risch T., Sungalee S., Warnatz H.-J., et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nat Genet* 2015; 47 (9): 1020–9. DOI: 10.1038/ng.3362
 20. Raimondi S., Privitera E., Williams D.L., Look A.T., Behm F., Rivera G.K., et al. New recurring chromosomal translocations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1991; 77 (9): 2016–22.
 21. Wang T., Wan X., Yang F., Shi W., Liu R., Ding L., et al. Successful Treatment of TCF3-HLF-positive Childhood B-ALL with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21 (6): 386–92. DOI: 10.1016/j.clml.2021.01.014
 22. Wu S., Lu J., Su D., Yang F., Zhang Y., Hu S. The advantage of chimeric antigen receptor T cell therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia with E2A-HLF fusion gene positivity: a case series. *Transl Pediatr* 2021; 10 (3): 686–91. DOI: 10.21037/tp-20-32
 23. Safavi M., Safaei A., Lotfi M. A rare variant of t(17;19) in a case of Philadelphia positive adult acute lymphoblastic leukemia presenting with disseminated intravascular coagulation. *Blood Res* 2018; 53 (1): 92–4. DOI: 10.5045/br.2018.53.1.92
 24. Inukai T., Hirose K., Inaba T., Kurosawa H., Hama A., Inada H., et al. Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. *Leukemia* 2007; 21 (2): 288–96. DOI: 10.1038/sj.leu.2404496
 25. Glover J.M., Loriaux M., Tyner J.W., Druker B.J., Chang B.H. *In vitro* sensitivity to dasatinib in lymphoblasts from a patient with t(17;19)(q22;p13) gene rearrangement pre-B acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (3): 576–9. DOI: 10.1002/pbc.23383
 26. Hantschel O., Rix U., Schmidt U., Bürckstümmer T., Kneidinger M., Schütze G., et al. The Btk tyrosine kinase is a major target of the Bcr-Abl inhibitor dasatinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (33): 13283–8. DOI: 10.1073/pnas.0702654104
 27. Mouttet B., Vinti L., Ancliff P., Bodmer N., Brethon B., Cario G., et al. Durable remissions in TCF3-HLF positive acute lymphoblastic leukemia with blinatumomab and stem cell transplantation. *Haematologica* 2019; 104 (6): e244–7. DOI: 10.3324/haematol.2018.210104
 28. Sotillo E., Barrett D.M., Black K.L., Bagashev A., Oldridge D., Wu G., et al. Convergence of Acquired Mutations and Alternative Splicing of CD19 Enables Resistance to CART-19 Immunotherapy. *Cancer Discov* 2015; 5 (12): 1282–95. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1020
 29. Cordoba S., Onuoha S., Thomas S., Soriano Pignataro D., Hough R., Ghoshashian S., et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial. *Nat Med* 2021; 27 (10): 1797–805. DOI: 10.1038/s41591-021-01497-1
 30. Spiegel J.Y., Patel S., Muffy L., Hosain N.M., Oak J., Baird J.H., et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nat Med* 2021; 27 (8): 1419–31. DOI: 10.1038/s41591-021-01436-0
 31. Shah N.N., Stevenson M.S., Yuan C.M., Richards K., Delbrook C., Kreitman R.J., et al. Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia: CD22 Expression in ALL. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (6): 964–9. DOI: 10.1002/pbc.25410
 32. Ramakrishna S., Highfill S.L., Walsh Z., Nguyen S.M., Lei H., Shern J.F., et al. Modulation of Target Antigen Density Improves CAR T-cell Functionality and Persistence. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (17): 5329–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3784
 33. Fry T.J., Shah N.N., Orentas R.J., Stetler-Stevenson M., Yuan C.M., Ramakrishna S., et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med* 2018; 24 (1): 20–8. DOI: 10.1038/nm.4441