

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-62-70

Аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток при острых лейкозах у детей, подростков и молодых взрослых в Республике Беларусь

О.В. Алейникова, П.Г. Янушкевич, Д.В. Прудников, Ю.Е. Марейко, Н.П. Кирсанова,
А.В. Алексейчик, О.А. Мишкова, О.И. Быданов, Н.В. Минаковская

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»,
Республика Беларусь

Контактная информация:

Алейникова Ольга Витальевна,
член-корр. НАН РБ, д-р мед. наук,
профессор, главный научный сотрудник
ГУ «Республиканский научно-
практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»,
Республика Беларусь.
Адрес: Республика Беларусь, 223053,
Минский район, д. Боровляны,
ул. Фрунзенская, 43
E-mail: aleinikova2004@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток (ТГСК) является общепризнанным методом лечения детей очень высокой группы риска острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и высокой группы риска острого миелобластного лейкоза (ОМЛ). Применение аллогенной ТГСК для определенных групп риска острых лейкозов значительно улучшает выживаемость этих пациентов по сравнению с химиотерапевтическими режимами. Цель данного исследования: сравнить результаты ТГСК у детей, подростков и молодых взрослых за 2 последовательных равных временных периода для выявления проблемных вопросов процедуры трансплантации и последующей их коррекции. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). В исследование были включены 166 пациентов: 101 с ОЛЛ и 65 с ОМЛ, которым была проведена первая ТГСК в соответствии с протоколом лечения в 1-й линии или рецидиве за 2 последовательных временных периода: с 1998 по 2008 г. и с 2009 по 2018 г. Для всей группы пациентов выявлено увеличение общей (на 13%) и бессобытийной (на 7%) выживаемости за счет снижения посттрансплантационной летальности, не связанной с рецидивом, на 16% ($p = 0,077$). Значимое улучшение выживаемости с течением времени произошло в группе пациентов, имеющих острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина». Полученные данные свидетельствуют, что все пациенты с острыми лейкозами, имеющие показания к ТГСК в 1-й линии лечения или рецидиве, должны быть трансплантированы от любого доступного донора, поскольку это существенно повысит их шансы на выздоровление.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, группа высокого риска, реакция «трансплантат против хозяина», выживаемость, посттрансплантационная летальность, рецидив

Алейникова О.В. и соавт. Вопрос гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 62–70.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-62-70

Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells in acute leukemia in children, adolescents and young adults in the Republic of Belarus

O.V. Aleinikova, P.G. Yanushkevich, D.V. Prudnikov, Yu.E. Mareiko, N.P. Kirsanova, A.V. Alexeichik, O.A. Mishkova,
O.I. Bydanov, N.V. Minakovskaya

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Republic of Belarus

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a recognized method for treating children with a very high risk group for acute lymphoblastic leukemia (ALL) and a high risk group for acute myeloid leukemia (AML). The use of allogeneic HSCT for certain risk groups of acute leukemia significantly improves the survival of these patients compared to chemotherapeutic regimens. The aim of this study was to identify the causes of failure of HSC transplantation in children with acute leukemia in a homogeneous group of patients and the possibility of further improvement in survival rates. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Republic of Belarus). The study included 101 patients with ALL and 65 patients with AML who underwent the first HSCT, in accordance with the first-line treatment protocol or relapse for 2 consecutive time periods (1998–2008 and 2009–2018). For the entire group of patients, an increase in overall (by 13%) and event-free survival (by 7%) was revealed due to a decrease in post-transplant mortality not related to relapse by 16% ($p = 0.077$). Significant improvement in survival over time occurred in the group of patients with acute or chronic "graft versus host" disease. The data obtained indicate that all patients with acute leukemia who have indications for HSCT in the first line of treatment or relapse should be transplanted from any available donor, as this will significantly increase their chances of recovery.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, high risk group, "graft versus host" disease, survival, post-transplant mortality, relapse

Aleinikova O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 62–70.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-62-70

© 2020 by «D. Rogachev NMCRPHOI»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

Correspondence:
Olga V. Aleinikova, Corresponding Member
of the National Academy of Sciences
of Belarus, Dr. of Sci. (Med.), Professor,
Senior Researcher, Center for Pediatric
Oncology, Hematology and Immunology.
Address: Republic of Belarus, 223053,
Minsk region, Borovlyany village,
Frunzenskaya str., 43
E-mail: aleinikova2004@mail.ru

В последние десятилетия произошло существенное улучшение выживаемости детей и подростков, страдающих острыми лейкозами [1, 2]. Это связано, в первую очередь, с внедрением стратификации по группам риска, основанной на биологических особенностях лейкоэмических клеток и ответе на индукционную терапию, новых протоколов химиотерапии и адекватной сопроводительной терапии [3, 4]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является общепризнанным методом лечения детей очень высокой группы риска острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и высокой группы риска острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) [5, 6]. Было показано, что использование аллогенной ТГСК для определенных групп риска острых лейкозов значительно улучшает выживаемость этих пациентов по сравнению с химиотерапевтическими режимами [7].

Цель данного ретроспективного исследования: сравнить результаты ТГСК у детей, подростков и молодых взрослых за 2 последовательных равных временных периода для выявления проблемных вопросов процедуры трансплантации и последующей их коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь).

Пациенты

С июня 1998 г. по декабрь 2018 г. (медиана наблюдения – 7 лет) в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь (EBMT Code CIC 591) было выполнено 166 первых аллогенных ТГСК по поводу острых лейкозов детям и молодым взрослым, из них 101 пациенту с ОЛЛ и 65 больным ОМЛ. Медиана возраста всех пациентов составила 9 (1–29) лет: медиана возраста детей – 8 (1–17) лет, медиана возраста молодых взрослых – 20,5 (18–27) года. Всем пациентам трансплантации выполнялись в стадии ремиссии, причем 68 – в полной ремиссии (ПР) 1, 78 – в ПР2 и 21 – в ПР3 и более. Пациенты с ОЛЛ получали лечение 1-й линии по протоколу ALL-BFM 95 до 2002 г., а с 2002 г. применяли последовательные версии протокола MB (ALL-MB 2002, ALL-MB 2008, ALL-MB 2015), пациенты с рецидивом ОЛЛ лечились по протоколу ALL-REZ BFM. Пациенты с ОМЛ получали лечение в 1-й линии по протоколам ОМЛ-ММ 2000, ОМЛ-ММ 2006 и ОМЛ-ММ 2014, а в рецидиве – по протоколу Relapsed AML 2001/01.

HLA-типирование и выбор донора

До 1999 г. HLA-типирование осуществлялось только по 1-му классу (6/6), в связи с чем поиск донора для ТГСК проводился только среди сиблингов. В дальнейшем поиск совместимых доноров расширился за счет неродственных доноров европейского, российского и белорусского банков доноров, совместимых по генам HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DR, HLA-DQ, типированных с высоким разрешением (9/10 или 10/10). Пациенты, имеющие совместимого донора, получали неманипулированный трансплантат. Два пациента получили трансплантацию от несовместимых доноров (8/10) с CD3/CD19-деплецией трансплантата. С июля 2009 г. пациентам, не имеющим совместимого родственного (match sibling donor, MSD) или неродственного (matched unrelated donor, MUD) донора, для трансплантации стали использоваться гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) от гаплоидентичных доноров, в основном от родителей пациентов. Трансплантат, собранный от гаплоидентичных доноров, подвергался α/β -T-деплеции на аппарате CliniMacs до 2017 г. С 2019 г. пациенты получают T-реплицированный трансплантат с пост-трансплантационным введением циклофосфана (ЦФ) для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Предпочтительным трансплантатом являлся костный мозг (КМ). Если в качестве трансплантата использовались периферические стволовые клетки, то для их мобилизации с последующим аферезом применялся гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Кондиционирование и профилактика реакции «трансплантат против хозяина»

Все пациенты получали миелоаблативный режим кондиционирования. Тотальное облучение тела (TOT) в качестве кондиционирования использовалось в основном у пациентов с ОЛЛ (66 (65,4%) из 101), в то время как больные ОМЛ в 96,9% (63 из 65) случаев в качестве кондиционирования получали известные комбинации химиотерапевтических препаратов.

Профилактика РТПХ проводилась циклоспорином (для совместимых родственных трансплантаций) с добавлением короткого курса метотрексата (для совместимых неродственных трансплантаций) или микофенолата мофетила (для гаплоидентичных трансплантаций).

Донорский химеризм, минимальная остаточная болезнь и иммунная реконституция

Определение донорского химеризма проводилось на 30-й, 60-й и 100-й дни после трансплантации с использованием на начальных этапах метода гемагглютинации фенотипа эритроцитов и FISH (половой

химеризм), а в последующем молекулярно-генетического определения коротких tandemных повторов (STR-PCR).

Исследование минимальной остаточной болезни проводилось с помощью мультикомпонентной проточной цитометрии с определением лейкоз-ас-

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1
Patient Characterization

Параметр Parameter	ОЛЛ ALL		ОМЛ AML		p-value
	n	%	n	%	
Число пациентов Number of patients	101	100%	65	100	0,2875
Медиана возраста (диапазон), годы Median age (range), years	11,1 (1,3–32,8)		12 (11,9–24,1)		
Пол: мужской/женский Gender: male/female	60/41	59,4/40,6	40/25	61,5/38,5	0,785
Статус на момент ТГСК: Patient status at the time of HSCT:					
ПР1 CR1	30	29,7	38	58,5	< 0,001
ПР2 CR2	53	52,5	24	36,9	
ПР > 2 CR > 2	18	17,8	3	4,6	
Тип ТГСК: Type of HSCT:					
MSD	35	34,7	14	21,5	0,195
MUD	61	60,4	47	72,3	
гаплоидентичная haploidentical	5	4,9	4	6,2	
Источник ГСК: Source of HSC:					
КМ bone marrow	64	63,4	31	47,7	0,085
ПСК peripheral stem cells	36	35,6	34	52,3	
пуповинная кровь umbilical cord blood	1	1	0	0	
Манипулированный трансплантат: Manipulated transplant:					
Нет No	94	93	55	84,6	0,143
CD34-селекция CD34-selection	1	1	5	7,7	
CD3/CD19-деплеция CD3/CD19-depletion	1	1	1	1,5	
alpha/beta-T-деплеция alpha/beta-T-depletion	5	5	4	6,2	
TOT: Total body irradiation:					
да yes	66	65,4	2	3,1	< 0,001
нет no	35	34,6	63	96,9	
Профилактика РТПХ: Prevention of GvHD:					
CsA	25	24,8	7	10,7	0,004
CsA, Mtx	71	70,3	46	70,8	
CsA, MMF	5	4,9	12	18,5	
oРТПХ I–IV степени: Acute GvHD, grade I–IV:					
да yes	29	28,7	21	32,3	0,623
нет no	72	71,3	44	67,7	
oРТПХ III–IV степени: Acute GvHD, grade III–IV:					
да yes	14	13,9	12	18,5	0,427
нет no	87	86,1	53	81,5	
хр РТПХ: Chronic GvHD:					
да yes	36	35,6	25	38,5	0,714
нет no	65	64,4	40	61,5	

Примечание. CsA – циклоспорин А; Mtx – метотрексат; MMF – микрофенолата мофетил.

Notes. ALL – acute lymphoblastic leukaemia; AML – acute myeloblastic leukaemia HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; CR – complete remission; HSC – hematopoietic stem cells; GvHD – "graft versus host" disease; CsA – cyclosporin A; Mtx – methotrexate; MMF – mycophenolate mofetil.

социированных фенотипов для ОЛЛ и ОМЛ, а также молекулярно-генетическим методом с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени для определения реаранжировок генов *IG* и *TCR* при ОЛЛ и/или химерных онкогенов при ОЛЛ и ОМЛ. Определение минимальной остаточной болезни проводилось в интервале до 2 нед перед ТГСК и на 60-й и 100-й дни, через 6 мес и 1 год после трансплантации.

Иммунное восстановление после ТГСК определялось у всех пациентов ежемесячно с 30-го и до 100-го дня с исследованием клеток CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ и CD56⁺ методом проточной цитометрии.

Статистический анализ

Главными анализируемыми конечными результатами явились общая выживаемость (overall survival, OS), бессобытийная выживаемость (event-free survival, EFS), кумулятивная частота (cumulative incidence, CI) рецидива (CI relapse, CIR), CI смертей, не связанных с рецидивом (nonrelapse mortality, NRM), острая (oРТПХ) и хроническая (хрРТПХ) РТПХ. Оценка степени oРТПХ осуществлялась в соответствии с критериями Seattle–Glucksberg, хрРТПХ – в соответствии с общепринятыми определениями. Вероятность OS и EFS от момента трансплантации была рассчитана по методу Каплана–Майера. Тест log-rank использовался для определения различий между анализируемыми группами.

CIR и CI NRM рассчитывались методом конкурирующих рисков, статистическая значимость различий в сравниваемых группах определялась с помощью теста Грея. Различия в группах по категориальным параметрам определялись с использованием теста χ^2 .

Регрессионный анализ Кокса был использован для установления взаимосвязи EFS пациентов и характеристик трансплантации. Статистические различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Цензурирование незаконченных наблюдений проведено на 01.05.2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С января 1998 г. по декабрь 2018 г. в исследование был включен 101 пациент с ОЛЛ и 65 больных ОМЛ, которым была проведена первая ТГСК в соответствии с протоколом лечения в 1-й линии или рецидиве (таблица 1). Обе группы пациентов не отличались по возрасту и полу, причем как при ОЛЛ, так и при ОМЛ наблюдалось преобладание мальчиков. У 58,5% пациентов с ОМЛ ТГСК проводилась в 1-й ремиссии, в то время как для пациентов с ОЛЛ основным показанием для трансплантации явился рецидив заболевания (70,3%).

Как при ОЛЛ, так и при ОМЛ большинство пациентов были трансплантированы от MUD (60,4% и 72,3% соответственно). Гаплоидентичная ТГСК начала применяться в Центре только с июля 2009 г. и составила 5,4% от всех трансплантаций. Так как в предыдущем периоде гаплоидентичная ТГСК не проводилась, сравнительный анализ по этому виду трансплантаций не приводится, хотя в расчетах показателей OS и EFS для всей группы пациентов результаты гаплоидентичных трансплантаций учтены. У 57,2% пациентов источником ГСК явился КМ. Неманипулированный трансплантат получили 94,9% пациентов с ТГСК от совместимых доноров, 100% больных с ТГСК от гаплоидентичных доноров получили alpha/beta-T-деплецированный трансплантат. TOT явилось доминирующим кондиционированием при ОЛЛ (65,4%), тогда как при ОМЛ у 96,9% пациентов кондиционирование проводилось по общепринятым химиотерапевтическим схемам (Bu/Mel/Cy, с 2011 г. – Treo/Mel/Cy).

Общая и бессобытийная выживаемость

Для всей группы пациентов 7-летняя OS составила $59 \pm 4\%$, EFS – $53 \pm 4\%$, CIR – $23 \pm 3,4\%$, NRM – $21,8 \pm 3,3\%$ (рисунок 1).

Для всех пациентов с ОЛЛ и ОМЛ не было различий в выживаемости в зависимости от типа совместимого донора: 7-летняя OS составила $62 \pm 7\%$ для трансплантаций от MSD и $63 \pm 5\%$ для MUD ($p = 0,0909$), EFS – $62 \pm 7\%$ для MSD, $58 \pm 5\%$ для MUD ($p = 0,531$). В отношении CIR и NRM данные для MSD и MUD также значимо не различались: CIR $18,2 \pm 5,9\%$ для MSD и $22,7 \pm 4,1\%$ для MUD ($p = 0,5212$); NRM $18,6 \pm 5,7\%$ для MSD и $17,9 \pm 3,8\%$ для MUD ($p = 0,7956$) (рисунок 2). Что касается гаплоидентичных ТГСК, то 8 из 9 трансплантаций закончились неудачно. В последующем анализе по временным периодам гаплоидентичные трансплантации не учитывались в связи с их проведением только во 2-м временном периоде.

При проведении сравнительного анализа результатов ТГСК за последовательные временные периоды 1998–2008 гг. и 2009–2018 гг. для всей группы пациентов выявлено увеличение OS (на 13%) и EFS (на 7%) за счет снижения посттрансплантационной летальности, не связанной с рецидивом, на 16% ($p = 0,077$).

Острый лимфобластный лейкоз

Для пациентов с ОЛЛ было выявлено значительное увеличение OS и EFS за 2 последовательных периода: 11 и 10 лет (OS – $47 \pm 8\%$, EFS – $47 \pm 8\%$ за период 1998–2008 гг. и OS – $74 \pm 6\%$, EFS – $67 \pm 6\%$ за период 2009–2018 гг., $p = 0,006$ и $p = 0,045$ соответственно) (таблица 2). Эта тенденция прослеживалась

Таблица 2
Показатели выживаемости

Table 2
Survival rates

Параметр Parameter	1998–2008					2009–2018					p			
	n	OS, %	EFS, %	CIR, %	CI NRM, %	n	OS, %	EFS, %	CIR, %	CI NRM, %	OS	EFS	CIR	CI NRM
ОЛЛ ALL														
Все пациенты All patients	36	47 ± 8	47 ± 8	22,2 ± 7,1	30,6 ± 7,8	60	74 ± 6	67 ± 6	23,3 ± 5,5	10,0 ± 3,9	0,006	0,045	0,87	0,009
MSD	18	56 ± 12	56 ± 12	16,7 ± 9,1	27,8 ± 10,9	17	77 ± 10	77 ± 10	17,6 ± 9,6	5,9 ± 5,9	0,21	0,19	0,93	0,076
MUD	18	39 ± 12	39 ± 12	27,8 ± 11,1	33,3 ± 11,6	43	74 ± 7	63 ± 7	25,6 ± 6,8	11,7 ± 5,0	0,006	0,055	0,91	0,041
Ремиссия 1 Remission 1	8	63 ± 17	63 ± 17	12,5 ± 12,5	25,0 ± 16,5	21	90 ± 6	86 ± 8	14,3 ± 7,8	0	0,063	0,17	0,89	0,019
Ремиссия > 1 Remission > 1	28	43 ± 9	43 ± 9	25,0 ± 8,4	32,1 ± 9,1	39	66 ± 8	56 ± 8	28,2 ± 7,4	15,4 ± 5,9	0,056	0,23	0,76	0,087
ОРТПХ I–IV степени Acute GvHD, grade I–IV	24	46 ± 10	46 ± 10	12,5 ± 7,0	41,7 ± 10,7	31	80 ± 7	77 ± 8	12,9 ± 6,1	9,7 ± 5,4	0,007	0,014	0,91	0,006
ОРТПХ III–IV степени Acute GvHD, grade III–IV	4	50 ± 25	50 ± 25	0	50,0 ± 30,0	9	78 ± 14	78 ± 14	0	22,2 ± 14,7	0,39	0,39	–	0,39
хрРТПХ Chronic GvHD	17	41 ± 12	41 ± 12	11,8 ± 8,2	47,1 ± 12,7	17	94 ± 6	88 ± 8	11,7 ± 8,1	0	0,001	0,004	0,95	0,002
ОМЛ AML														
Все пациенты All patients	24	63 ± 10	63 ± 10	12,5 ± 6,9	25,0 ± 9,1	35	58 ± 10	60 ± 8	23,0 ± 7,3	14,3 ± 6,0	0,89	0,73	0,22	0,30
MSD	8	50 ± 18	50 ± 18	25,0 ± 16,9	25,0 ± 16,6	6	42 ± 30	67 ± 19	16,7 ± 16,7	16,7 ± 16,7	0,80	0,66	0,96	0,72
MUD	16	68 ± 12	69 ± 12	6,3 ± 6,3	25,0 ± 11,2	29	61 ± 9	59 ± 9	24,1 ± 8,1	13,8 ± 6,6	0,70	0,48	0,13	0,34
Ремиссия 1 Remission 1	10	80 ± 13	80 ± 13	10,0 ± 10,0	10,0 ± 10,0	28	60 ± 11	61 ± 9	21,4 ± 7,9	14,3 ± 6,8	0,31	0,28	0,46	0,69
Ремиссия > 1 Remission > 1	14	50 ± 13	50 ± 13	14,3 ± 9,9	35,7 ± 13,4	7	51 ± 20	57 ± 19	28,6 ± 18,9	14,3 ± 14,3	0,75	0,84	0,33	0,32
ОРТПХ I–IV степени Acute GvHD, grade I–IV	19	58 ± 11	58 ± 11	10,5 ± 7,3	31,6 ± 11,2	12	67 ± 14	67 ± 14	0	33,3 ± 14,3	0,82	0,82	0,40	0,95
ОРТПХ II–III степени Acute GvHD, grade II–III	4	50 ± 25	50 ± 25	0	50,0 ± 30,0	6	67 ± 19	67 ± 19	0	33,3 ± 21,3	0,43	0,43	–	0,44
хрРТПХ Chronic GvHD	12	75 ± 13	75 ± 13	8,3 ± 8,3	16,7 ± 11,3	10	60 ± 16	60 ± 16	0	40,0 ± 16,6	0,24	0,24	0,1	0,20

как при трансплантации от MSD (OS – 56 ± 12%, EFS – 56 ± 12% за период 1998–2008 гг. и OS – 77 ± 10%, EFS – 77 ± 10% за период 2009–2018 гг., $p = 0,21$ и $p = 0,19$ соответственно), так и от MUD (OS – 39 ± 12%, EFS – 39 ± 12% за период 1998–2008 гг. и OS – 74 ± 7%, EFS – 63 ± 7% за период 2009–2018 гг., $p = 0,006$ и $p = 0,055$ соответственно). Уровень CIR значимо не изменился в последнем временном периоде, а уровень NRM статистически значимо снизился как для всей группы пациентов с ОЛЛ ($p = 0,009$), так и для группы больных, трансплантированных от MUD ($p = 0,041$). Для пациентов, трансплантированных от MSD, тенденция была аналогичной, но не достигла статистической значимости.

На показатели выживаемости влиял также статус основного заболевания (ТГСК проведено в

1-й ремиссии или во 2-й и последующей ремиссии). Так, пациенты, трансплантированные в 1-й ремиссии, улучшили показатели OS с 63 ± 17% в 1998–2008 гг. до 90 ± 6% в 2009–2018 гг., EFS с 63 ± 17% в 1998–2008 гг. до 86 ± 8% в 2009–2018 гг. ($p = 0,063$ и $p = 0,17$ соответственно). Показатели выживаемости пациентов, трансплантированных во 2-й ремиссии и более, были статистически значимо хуже ($p = 0,0142$) (рисунки 4), однако также улучшились с течением времени: OS с 43 ± 9% в 1998–2008 гг. до 66 ± 8% в 2009–2018 гг., EFS с 43 ± 9% в 1998–2008 гг. до 56 ± 8% в 2009–2018 гг. ($p = 0,056$ и $p = 0,23$ соответственно) (таблица 2).

Значимое улучшение выживаемости с течением времени произошло в группе пациентов, имеющих ОРТПХ или хрРТПХ. Так, у пациентов с ОРТПХ пока-

Таблица 3
Регрессионный анализ Кокса

Table 3
Cox Regression Analysis

Параметр Parameter	Относительный риск Relative risk	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p
Диагноз Diagnosis			
ОЛЛ ALL	1		
ОМЛ AML	1,1520	0,6591–2,0137	0,6194
Тип ТГСК Type of HSCT			
MSD	1		
MUD	1,2280	0,6915–2,1806	0,4834
Ремиссия Remission			
1	1		
≥ 2	2,1502	1,1894–3,8871	0,0113
oРТПХ III–IV степени Acute GvHD, grade III–IV			
Нет No	1		
Да Yes	1,5362	0,7113–3,3176	0,2745
хрРТПХ Chronic GvHD			
Нет No	1		
Да Yes	0,4842	0,2680–0,8749	0,0163
Период Period			
1998–2008	1		
2009–2018	0,6756	0,3903–1,1696	0,1614

затели OS улучшились с $46 \pm 10\%$ в 1998–2008 гг. до $80 \pm 7\%$ в 2009–2018 гг., EFS с $46 \pm 10\%$ в 1998–2008 гг. до $77 \pm 8\%$ в 2009–2018 гг. ($p = 0,007$ и $p = 0,014$ соответственно). Такие же изменения были и в группе пациентов с хрРТПХ: OS увеличилась с $41 \pm 12\%$ в 1998–2008 гг. до $94 \pm 6\%$ в 2009–2018 гг., EFS – с $41 \pm 12\%$ в 1998–2008 гг. до $88 \pm 8\%$ в 2009–2018 гг. ($p = 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно) (таблица 2).

Острый миелобластный лейкоз

У пациентов с ОМЛ мы не выявили значимых различий в отношении OS и EFS за 2 последовательных временных периода (OS – $63 \pm 10\%$, EFS – $63 \pm 10\%$ за период 1998–2008 гг. и OS – $58 \pm 10\%$, EFS – $60 \pm 8\%$ за период 2009–2018 гг., $p = 0,89$ и $p = 0,73$ соответственно) (таблица 2). Уровень CIR увеличился с $12,5 \pm 6,9\%$ за период с 1998–2008 гг. до $23,0 \pm 7,3\%$ за период 2009–2018 гг. ($p = 0,22$) в основном за счет трансплантаций от MUD (CIR – $6,3 \pm 6,3\%$ за период 1998–2008 гг. и $24,1 \pm 8,1\%$ за период 2009–2018 гг., $p = 0,13$) (рисунок 5).

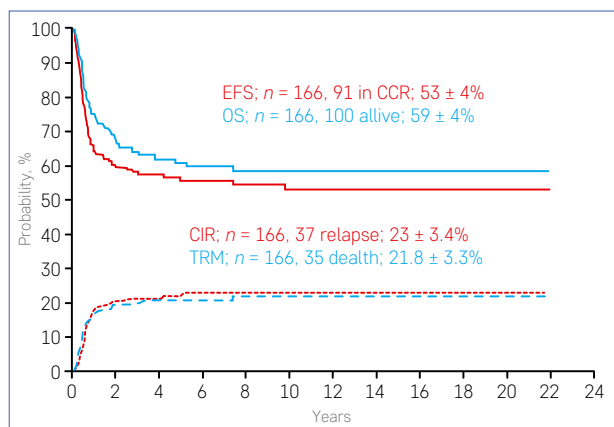
Уровень посттрансплантационной NRM снизился для всей группы пациентов с ОМЛ независимо от типа

Рисунок 1

Посттрансплантационные OS, EFS, CIR, смертность, связанная с лечением (TRM), у всей группы пациентов с острыми лейкозами за 1998–2018 гг.

Figure 1

Post-transplant OS, EFS, CIR, treatment-related mortality (TRM) in the whole group of patients with acute leukemia from 1998–2018



донора, однако не достиг статистической значимости ($p = 0,30$). Другие исследуемые показатели (статус ремиссии на момент трансплантации, наличие или отсутствие oРТПХ либо хрРТПХ) также статистически значимо не изменялись с течением времени (таблица 2).

Мультивариантный анализ

В регрессионный анализ Кокса в отношении EFS были включены факторы, которые статистически значимо различались в однофакторном анализе (таблица 3). Только проведение ТГСК во 2-й или более ремиссии и отсутствие хрРТПХ было статистически значимо связано со снижением EFS ($p = 0,0113$ и $p = 0,0163$ соответственно). Временной период 2009–2018 гг. имел тренд к повышению EFS (относительный риск = 0,6756; $p = 0,1614$), однако не достиг статистической значимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом ретроспективном одноцентровом исследовании мы проанализировали когорту пациентов, получивших ТГСК по поводу острого лейкоза за 2 последовательных временных периода: с 1998 по 2008 г. и с 2009 по 2018 г. Все пациенты были в морфологической ремиссии (в 1-й или последующей). Предшествующая химиотерапия проводилась согласно используемым в данный период протоколам лечения ОЛЛ или ОМЛ с соответствующими показаниями для ТГСК в 1-й или в случае рецидива – последующей ремиссии.

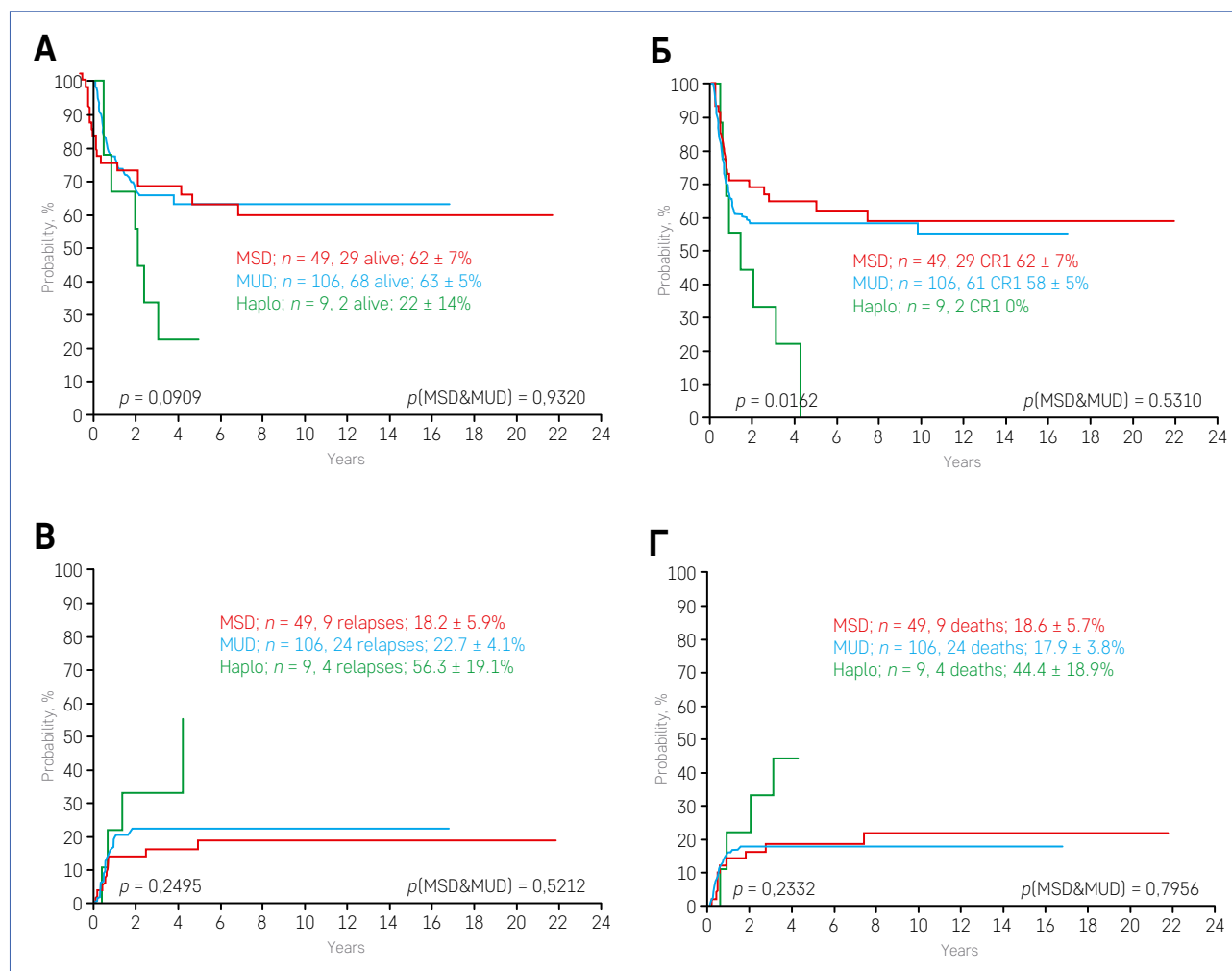
Целью данного анализа было выявление на гомогенной группе пациентов причин неудач и возможности дальнейшего улучшения результатов ТГСК при острых лейкозах у детей. Выбор донора бази-

Рисунок 2

Результаты ТГСК в зависимости от типа трансплантации: А – OS; Б – EFS; В – CIR; Г – CI NRM

Figure 2

Transplant results depending on the type of transplant: A – OS; Б – EFS; В – CIR; Г – CI NRM



ровался на биологической рандомизации наличия или отсутствия совместимого сиблинга, которые в нашем исследовании были всего у 29,5% пациентов. MUD были найдены 108 (65,1%) пациентам в белорусском, российском или европейском банках доноров, у 9 (5,4%) больных донорами были родители.

Полученные нами данные свидетельствуют о постоянном улучшении результатов ТГСК при острых лейкозах с течением времени, особенно в группе пациентов с ОЛЛ [8, 9]. Начав с ТГСК от совместимых доноров, мы достаточно быстро стали трансплантировать наших пациентов от MUD, и в настоящее время их доля составляет 65% от всех аллогенных ТГСК при острых лейкозах.

Так же как и в исследованиях ведущих трансплантационных групп, результаты ТГСК в нашем исследовании не зависели от типа совместимого донора (MSD или MUD) [10–12].

К сожалению, наши результаты гаплоидентичных трансплантаций с *ex vivo* манипуляцией трансплантата (α/β -Т-деплеции) оказались неприем-

лемыми, по-видимому, из-за отсутствия опыта и недостаточной лекарственной обеспеченности, и с 2019 г. мы начали программу гаплоидентичных ТГСК Т-реплицированным трансплантатом с посттрансплантационным введением ЦФ [13, 14].

Результаты ТГСК от совместимых доноров в отношении OS и EFS (62–63% и 58–62% соответственно) приемлемы в нашем исследовании и сопоставимы с аналогичными результатами в рамках EBMT [15]. Однако одной из нерешенных проблем остается достаточно высокий уровень NRM, хотя он статистически значимо снизился по сравнению с предыдущим временным периодом с 30,6 до 14,7% ($p = 0,0077$) [16]. Это улучшение связано, на наш взгляд, с обретением опыта трансплантационной команды врачей и медицинских сестер, введением стандартных операционных процедур и участием в международных исследованиях [17].

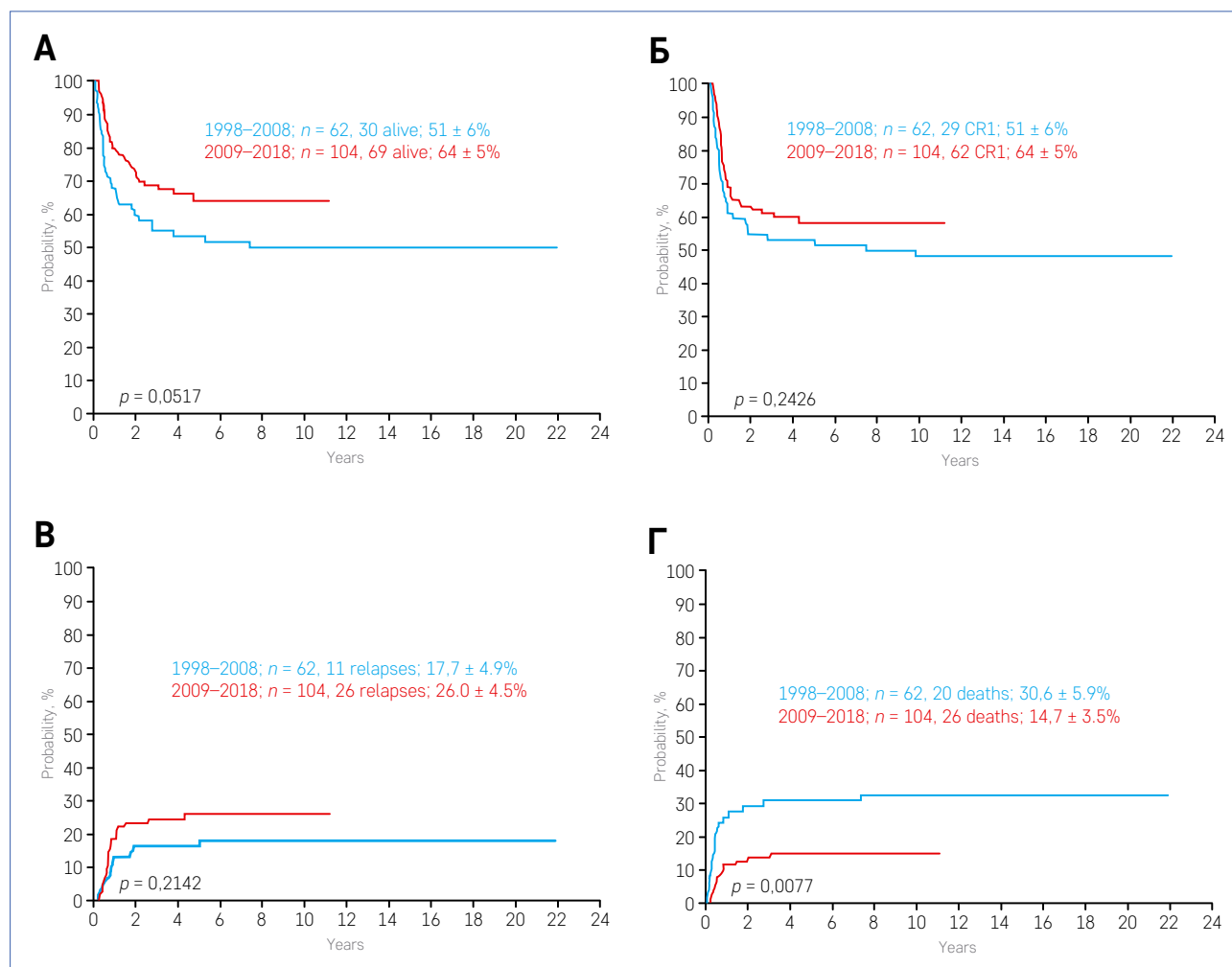
Требуется более детального изучения факт увеличения CIR при ОМЛ за последнее десятилетие, а также улучшение результатов трансплантации пациентов после перенесенного рецидива заболевания.

Рисунок 3

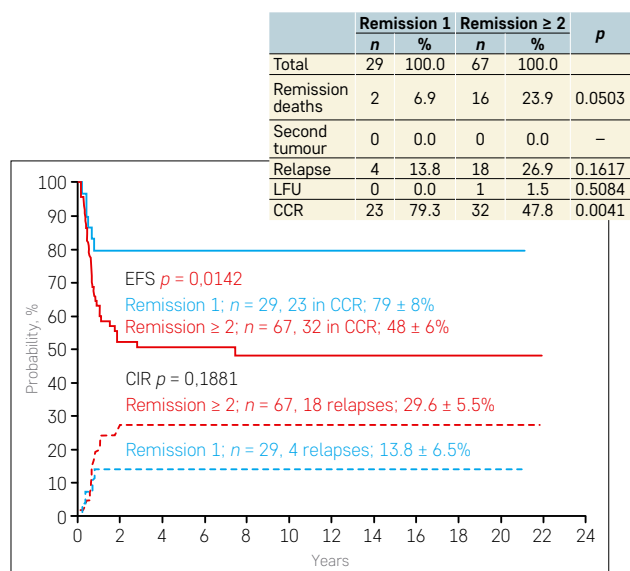
Результаты трансплантаций в зависимости от временного периода: А – OS; Б – EFS; В – CIR; Г – CI NRM

Figure 3

Transplant results depending on the time period: A – OS; Б – EFS; В – CIR; Г – CI NRM

**Рисунок 4**

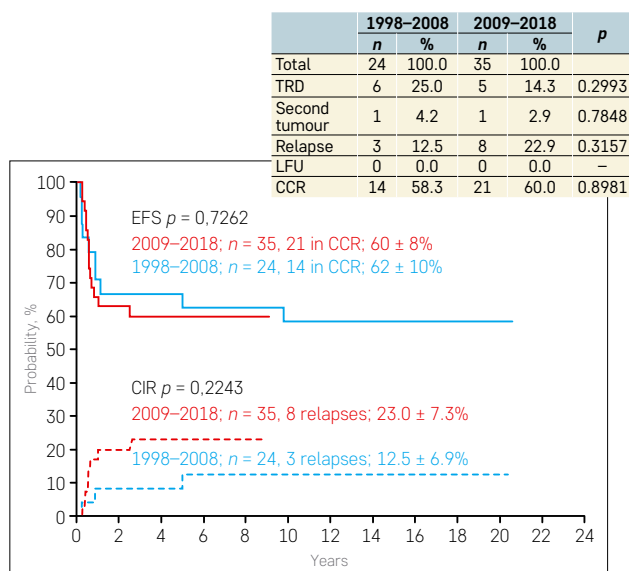
Результаты EFS и CIR после ТГСК при ОЛЛ в зависимости от стадии заболевания (1-я или 2-я и более ремиссии)

Figure 4The results of EFS and CIR after HSCT in ALL, depending on the stage of the disease (1st or 2nd or more remissions)**Рисунок 5**

Результаты EFS и CIR после ТГСК при ОМЛ в зависимости от временного периода

Figure 5

The results of EFS and CIR after HSCT in AML depending on the time period



Наши данные свидетельствуют, что все пациенты с острыми лейкозами, имеющие показания к ТГСК в 1-й линии лечения или рецидиве, должны быть трансплантированы от любого доступного донора, поскольку это существенно повысит их шансы на выздоровление.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Aleinikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Prudnikov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7899-3773>

Mareiko Yu.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4172-9466>

Kirsanova N.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3193-4864>

Minakovskaya N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-804X>

Литература

1. Karachunskiy A., Tallen G., Roumiantseva J., Lagoiko S., Chervova A., von Stackelberg A., et al.; ALL-MB study group. Reduced vs. standard dose native *E. coli*-asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: long-term results of the randomized trial Moscow-Berlin 2002. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (4): 1001–12. DOI: 10.1007/s00432-019-02854-x
2. Шелихова Л.Н., Илюшина М.А., Семиглазова К.В., Шеховцова Ж.Б., Шашелева Д.А., Хисматуллина Р.Д. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплогенетического донора с TCR- $\alpha\beta$ -деплецией у детей с химиорезистентным острым миелобластным лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (2): 11–21.
3. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; 14 (1): 5–15.
4. Pui C.H., Mullighan C.G., Evans W.E., Relling M.V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012; 120 (6): 1165–74.
5. Dalle J.H., Balduzzi A., Bader P., Lankester A., Yaniv I., Wachowiak J., et al. Allogeneic stem cell transplantation from HLA-mismatched donors for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia treated according to the 2003 BFM and 2007 international BFM studies: impact of disease risk on outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (9): 1848–55.
6. Ollansky D.M., Rizzo J.D., Aplan P.D., Arceci R.J., Leone L., Ravindranath Y., et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (1): 1–25.
7. Balduzzi A., Valsecchi M.G., Uderzo C., De Lorenzo P., Klingebiel T., Peters C., et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005; 366 (9486): 635–42.
8. Brissot E., Rialland F., Cahu X., Strullu M., Corradini N., Thomas C., et al. Improvement of overall survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents: a three-decade experience of a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 267–72.
9. Bakhtiar S., Salzmann-Manrique E., Hutter M., Krenn T., Duerken M., Faber J., et al. AlloHSCt in paediatric ALL and AML in complete remission: improvement over time impacted by accreditation? *Bone Marrow Transplantation* 2019; 54 (5): 737–45. DOI: 10.1038/s41409-018-0341-z
10. Zhang M.J., Davies S.M., Camitta B.M., Logan B., Tiedemann K., Eapen M., et al. Comparison of outcomes after HLA-matched sibling and unrelated donor transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1204–10.
11. Peters C., Cornish J.M., Parikh S.H., Kurtzberg J. Stem Cell Source and Outcome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCt) in Children and Adolescents with Acute Leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57 (1): 27–46.
12. Wawrzyniak-Dzierżek E., Gajek K., Ślęzak A., Rybka B., Ryczan-Krawczyk R., Gorczyńska E., et al. Pediatric unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide and reduced intensity, TBI-free conditioning regimens in salvage transplantations. *Adv Clin Exp Med* 2019; 28 (9): 1223–8.
13. Munchel A.T., Kasamon Y.L., Fuchs E.J. Treatment of hematological malignancies with nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011; 24 (3): 359–68.
14. Leung W., Campana D., Yang J., Pei D., Coustan-Smith E., Gan K., et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood* 2011; 118 (2): 223–30.
15. Boztug H., Sykora K.-W., Slatte M., Zecca M., Veys P., Lankester A., et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation Analysis of Treosulfan Conditioning Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Hematological Malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 139–48.
16. Mateos M.K., O'Brien T.A., Oswald C., Gabriel M., Ziegler D.S., Cohn R.J., et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1520–7.
17. Willasch A.M., Peters C., Sedláček P., Dalle J.H., Kitra-Roussou V., Yesilipek A., et al. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy? – A multicenter EBMT-PDWP study. *Bone Marrow Transplant* 2020. DOI: 10.1038/s41409-020-0854-0