

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-91-98

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с лимфобластной лимфомой

А.В. Козлов, И.В. Казанцев, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, И.Ю. Николаев, А.Н. Галибин, О.И. Богданова, Д.А. Звягинцева, М.С. Голенкова, А.Н. Швецова, В.В. Байков, Ю.А. Пунанов, Е.В. Морозова, А.Д. Кулагин, Н.Б. Михайлова, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

У детей лимфобластная лимфома (ЛЛ) в большинстве случаев излечима, однако остается значимая часть пациентов, для которых стандартная терапия будет безуспешной. Так, приблизительно в 10% случаев развивается рецидив или первично-рефрактерное течение заболевания (Р-Р). В этом случае основным методом терапии при достижении ремиссии является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Выбор в пользу трансплантации преимущественно основывается на опыте терапии взрослых пациентов. Ограниченность данных в педиатрии объясняется малым числом пациентов детского возраста. Прогноз этих больных всегда крайне неблагоприятный. При этом было показано, что выживаемость пациентов после алло-ТГСК выше только в случае достижения ремиссии до трансплантации. Для более веских аргументов в пользу алло-ТГСК желательны проведение рандомизированных клинических исследований. В то же время проведение таких работ в области алло-ТГСК значительно затруднено, что требует поиска других способов доказательной медицины в этой сфере. Вероятно, достижение высоких показателей выживаемости могло бы послужить достаточным аргументом в пользу данного метода. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В представленной статье обобщен опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова по использованию алло-ТГСК у детей с Р-Р ЛЛ. Данная работа является одной из немногих, посвященных исключительно роли алло-ТГСК в лечении детских Р-Р ЛЛ. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2006 по 2020 г. алло-ТГСК была проведена 13 детям и подросткам с Р-Р ЛЛ, при этом у 2 пациентов выполнено по 2 трансплантации. Повторные трансплантации проводили по причине прогрессирования и первичного неприживления. Медиана предшествующих линий терапии составляла 2,5 (2–4). Ремиссия перед алло-ТГСК была отмечена в 7 случаях. Источником трансплантата были полностью HLA-совместимый родственный донор ($n = 3$), полностью HLA-совместимый неродственный донор ($n = 4$) и гаплоидентичный донор ($n = 8$). В качестве режима кондиционирования применяли следующие схемы: флударабин 150 мг/м² + бусульфид 8–14 мг/кг ($n = 8$), флударабин 150 мг/м² + мелфалан 140 мг/м² ($n = 5$), флударабин 150 мг/м² + тресульфид 30 мг/м² ($n = 2$). Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) чаще всего была основана на посттрансплантационном циклофосфамиде ($n = 11$). Циклофосфамид в монорежиме использовали в случае полностью совместимой родственной трансплантации ($n = 2$), в комбинации с такролимусом и селлсептом для неродственной трансплантации ($n = 1$) и в сочетании с сиролимусом и такролимусом при гаплоидентичной трансплантации ($n = 8$). Трижды при алло-ТГСК от неродственного донора для профилактики РТПХ использовали комбинацию АТГАМ, метотрексат и циклоспорин А. В случае 1 алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора профилактику проводили циклоспорином А в монорежиме. Источником трансплантата были костный мозг ($n = 9$) и периферические стволовые клетки крови ($n = 4$). Медиана CD34⁺/кг составила 3,8 (1,1–10). При медиане наблюдения 651 (106–3034) день 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 52% (95% доверительный интервал 25–74), частота рецидива/прогрессирования – 48% (95% доверительный интервал 26–76). За время исследования умерли 5 из 13 пациентов. Причиной летального исхода у всех было основное заболевание. Кумулятивная частота развития острой и хронической РТПХ была 28% (95% доверительный интервал 11–58) и 24% (95% доверительный интервал 5–48) соответственно. Представленная работа является одной из наиболее крупных по числу трансплантированных детей с Р-Р ЛЛ. Полученные результаты превосходят таковые в случае использования только химиотерапии в сравнении с историческим контролем и сопоставимы с немногочисленными опубликованными ранее данными по использованию алло-ТГСК у детей. В данную работу включены пациенты, которым удалось провести алло-ТГСК. Но так как среди них были и дети вне ремиссии ЛЛ, то можно говорить об отсутствии селекции, а значит, о приближении условий, в которых проводилась работа, к так называемой реальной клинической практике. Недостатками работы являются выполнение в одном трансплантационном центре, отсутствие группы сравнения, небольшое число пациентов. Тем не менее с учетом сложности проведения рандомизированных исследований в области алло-ТГСК представленные данные служат важным подтверждением эффективности трансплантации при Р-Р ЛЛ.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, лимфобластная лимфома, рецидив/прогрессия, дети

Козлов А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 91–98. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-91-98

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии
2021 | Том 20 | № 1 | 91–98

© 2021 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 18.01.2021
Принята к печати 02.02.2021

Контактная информация:

Козлов Андрей Вадимович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 18.01.2021

Accepted 02.02.2021

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with lymphoblastic lymphoma

A.V. Kozlov, I.V. Kazantsev, T.V. Yukhta, P.S. Tolkunova, A.G. Gevorgyan, I.Yu. Nikolayev, A.N. Galibin, O.I. Bogdanova, D.A. Zvyagintseva, M.S. Golenkova, A.N. Shvetsov, V.V. Baykov, Yu.A. Punanov, E.V. Morozova, A.D. Kulagin, N.B. Mikhaylova, L.S. Zubarovskaya

R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Correspondence:

Andrey V. Kozlov,
Cand. Med. Sci., Senior Research Associate
at R.M. Gorbacheva Memorial Research
Institute of Children Oncology, Hematology
and Transplantation, Associate Professor
for Hematology, Transfusiology
and Transplantation Chair at I.P. Pavlov
Saint-Petersburg First State Medical
University, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 6–8 Lva Tolstogo St., Saint
Petersburg, 197022, Russia
E-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru

Lymphoblastic lymphoma (LBL) in children is curable in most cases, but there is still a significant proportion of patients in whom standard therapy is ineffective. Thus, patients develop a relapse or a primary refractory disease in about 10% of cases (R/R). In this case, the main treatment method is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The choice in favor of transplantation is predominantly based on the experience in adult patients. A small number of pediatric patients accounts for the limited data in pediatrics. The prognosis of these patients is always extremely poor. It has been shown that the survival of patients after allo-HSCT is higher only if remission is achieved prior to the transplantation. In order to provide more evidence in support of allo-HSCT, randomized clinical trials are needed. However, such studies in the field of allo-HSCT are quite difficult to conduct, and this necessitates the search for alternative methods of evidence-based medicine in this area. Probably, the achievement of high survival rates could be considered a sufficient argument in favor of this method. This study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. In this work, we summarize the experience in allo-HSCT in children with R/R LBL obtained at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. This work is one of the few ones devoted exclusively to the role of allo-HSCT in the treatment of pediatric R/R LBL. From 2006 to 2020, at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, allo-HSCT was performed in 13 children and adolescents with R/R LBL (2 patients underwent 2 transplantations). Repeated transplantations were performed due to progression and primary graft failure. The median number of prior lines of therapy was 2.5 (2–4). Remission prior to allo-HSCT was observed in 7 cases. The graft sources were a fully HLA-matched related donor ($n = 3$), a fully HLA-matched unrelated donor ($n = 4$), and a haploidentical donor ($n = 8$). The following schedules were used as a conditioning regimen: fludarabine 150 mg/m² + busulfan 8–14 mg/kg ($n = 8$), fludarabine 150 mg/m² + melphalan 140 mg/m² ($n = 5$), fludarabine 150 mg/m² + treosulfan 30 mg/m² ($n = 2$). In most cases, the prevention of “graft versus host” disease (GVHD) was based on post-transplant cyclophosphamide ($n = 11$). Cyclophosphamide alone was used in fully matched related transplantation ($n = 2$), in combination with tacrolimus and cellcept – in unrelated transplantation ($n = 1$), and in combination with sirolimus and tacrolimus – in haploidentical transplantation ($n = 8$). A combination of ATGAM, methotrexate and cyclosporin A was used three times in allo-HSCT from an unrelated donor for the prevention of GVHD. In one allo-HSCT from a fully matched related donor, cyclosporin A alone was used for the prevention of GVHD. The graft sources were bone marrow ($n = 9$) and peripheral blood stem cells ($n = 4$). The median CD34⁺ cells/kg was 3.8 (1.1–10.0). At the median follow-up of 651 (106–3034) days, the 3-year event-free survival rate was 52% (95% CI: 25–74), the incidence of relapse/progression was 48% (95% CI: 26–76). Five out of thirteen patients died during the study period. The cause of death was the underlying disease in all cases. The cumulative incidence of acute and chronic GVHD was 28% (95% CI: 11–58%) and 24% (95% CI: 5–48), respectively. This work is one of the largest in terms of the number of transplanted children with R/R LBL. Our results are superior to those obtained in case of using only chemotherapy in comparison with the historical control and are comparable with the few previously published data on allo-HSCT in children. In this study, we included patients who underwent allo-HSCT. Among them, there were also children out of remission of LBL which implies that there was no selection of patients, and thus our study settings were close to the so-called real clinical settings. The drawbacks of this work include the following: the study was carried out at a single transplant center, there was no comparison group, the number of patients was low. Nevertheless, considering the complexity of conducting randomized trials in the field of allo-HSCT, the presented data serve as an important confirmation of the effectiveness of transplantation in R/R LBL.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, lymphoblastic lymphoma, relapse/progression, children

Kozlov A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 91–98.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-91-98

Лимфобластная лимфома (ЛЛ) является второй по частоте среди неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей [1]. Большая часть НХЛ в педиатрии в отличие от взрослых относится к агрессивным высокозлокачественным опухолям, не является исключением и ЛЛ. Чаще всего встречается Т-клеточный вариант ЛЛ – до 90% [2]. Для заболевания характерны поражение костного мозга (КМ), центральной нервной системы (ЦНС), частый переход ЛЛ в острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), при этом высокая эффективность протоколов первой линии, основанных на принципах лечения ОЛЛ. Все это подтверждает принципиальную биологическую схожесть ЛЛ и ОЛЛ. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) расценивает представленные заболевания как одну нозологическую единицу [3]. У детей данный вариант лимфомы в большинстве случаев излечим, однако остается значимая часть пациентов, для которых стандартное лечение будет безуспешным. Так, приблизительно у 10% развивается рецидив или первично-рефрактерное течение

заболевания (Р-Р). В этом случае основным методом терапии при достижении ремиссии является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), хотя аутологичная трансплантация (ауто-ТГСК) в ряде случаев также рассматривается как возможная опция [4]. Выбор в пользу алло-ТГСК преимущественно основывается на опыте терапии взрослых пациентов. На большой выборке главным образом пациентов старше 18 лет было показано, что частота рецидива выше после ауто-ТГСК, чем после алло-ТГСК, что связано с наличием иммуноадаптивной реакции «трансплантат против опухоли» (РТПО) при ЛЛ [5]. Аналогичные результаты, по данным Центра международных исследований трансплантации крови и КМ, получены и в педиатрической практике [6]. Количество публикаций, посвященных данной проблеме, в целом невелико, основные из них приведены в таблице 1.

Ограниченность данных объясняется малым числом пациентов детского возраста с ЛЛ, рефрактерным течением заболевания. Так, группе BFM за

13 лет удалось набрать всего 34 ребенка с Р-Р ЛЛ [8]. Прогноз этих пациентов всегда крайне неблагоприятный [9]. При этом было показано, что выживаемость пациентов после алло-ТГСК была выше только в случае достижения ремиссии до трансплантации. Для более веских аргументов в пользу алло-ТГСК желательны проведение рандомизированных клинических исследований. В то же время выполнение таких работ в области алло-ТГСК затруднено и требует поиска других способов доказательной медицины в этой сфере. Представляется, что достижение высоких показателей выживаемости могло бы послужить достаточным аргументом в пользу данного метода. Все это объясняет необходимость поиска оптимальной терапии в группе детей с Р-Р ЛЛ. По нашему мнению, дальнейшее совершенствование лечения Р-Р ЛЛ будет связано как с оптимизацией использования алло-ТГСК, так и с углублением молекулярно-биологического понимания опухоли, внедрением эффективных методов таргетной и иммунотерапии.

В представленной статье обобщен опыт НИИ ДОГиТ им Р.М. Горбачевой ПСПБГМУ им. И.П. Павлова по использованию алло-ТГСК у детей с Р-Р ЛЛ. Данная работа является одной из немногих, посвященных исключительно роли алло-ТГСК в лечении Р-Р ЛЛ у детей. Большая часть ранее опубликованных исследований рассматривала разные подходы к терапии Р-Р ЛЛ, где алло-ТГСК была только одним из возможных методов. В настоящее время представлено всего несколько статей, в которых анализируется эффективность алло-ТГСК у пациентов детского возраста с Р-Р ЛЛ. Чаще всего работы

обобщают прогноз детей с Р-Р ЛЛ вне зависимости от терапии, так что не представляется возможным оценить эффективность именно алло-ТГСК [8, 9]. Если допустить возможным простой перенос опыта применения алло-ТГСК при ОЛЛ на ЛЛ, то тогда ожидаемая долгосрочная выживаемость после алло-ТГСК будет варьировать от 40 до 70% в зависимости от различных прогностических факторов и используемой методики выполнения трансплантации [11, 12]. Но существуют объективные сомнения в возможности такого механического подхода, в то же время ограниченность данных не позволяет составить определенное мнение о роли алло-ТГСК в педиатрической практике. Требуется накопление совокупного опыта, что позволит эффективнее использовать данный метод у детей с ЛЛ, в том числе при Р-Р ЛЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПБГМУ им. И.П. Павлова с 2006 по 2020 г. алло-ТГСК была проведена 13 детям и подросткам с Р-Р ЛЛ, при этом 2 больным проведено по 2 трансплантации. Характеристика пациентов приведена в *таблице 2*. Повторные трансплантации выполняли по причине прогрессирования (пациент №5) или первичного неприживления (пациент №11). Таким образом, всего выполнено 15 алло-ТГСК. Медиана возраста составила 8 (1–18) лет. В дебюте у всех отмечали продвинутое стадии заболевания в соответствии

Таблица 1
Эффективность терапии Р-Р ЛЛ (литературные данные)

Table 1
The effectiveness of treatment for R/R LBL (literature data)

Автор Author	Число пациентов Number of patients	Вариант НХЛ Subtype of NHL	Дети/взрослые Children/adults	Терапия Treatment	TRM, %	ОВ, % OS, %	БСВ, % EFS, %
E. Bureo, 1995 [7]	46	ЛЛ (21) + другие НХЛ LBL (21) + other NHLs	Дети Children	Ауто и алло Auto- and allo	13	N/A	58
J.E. Levine, 2002 [5]	204	ЛЛ LBL	Дети и взрослые Children and adults	Ауто и алло Auto and allo	Ауто – 3, алло – 18 Auto – 3, allo – 18	Ауто – 44, алло – 39 Auto – 44, allo – 39	Ауто – 39, алло – 36 Auto – 39, allo – 36
B. Burkhardt, 2009 [8]	34	ЛЛ LBL	Дети Children	ХТ, ауто, алло CT, auto,allo	N/A	Все – 14, алло – 44 All – 14, allo – 44	N/A
T.G. Gross, 2010 [6]	53	ЛЛ LBL	Дети Children	Ауто и алло Auto and allo	Ауто – 24, алло – 25 Auto – 24, allo – 25	N/A	Ауто – 4, алло – 40 Auto – 4, allo – 40
K. Michaux, 2016 [9]	23	ЛЛ LBL	Дети Children	ХТ, ауто и алло CT, auto and allo	N/A	8,7	8,7
S. Naik, 2019 [10]	36	ЛЛ (9) + другие НХЛ LBL (9) + other NHLs	Дети Children	Алло Allo	6	67	68

Примечание. TRM – трансплантационная летальность; ОВ – общая выживаемость; ауто – аутологичная ТГСК, алло – аллогенная ТГСК, ХТ – химиотерапия, N/A – не применимо.

Note. LBL – lymphoblastic lymphoma; NHL – non-Hodgkin lymphoma; HSCT – hematopoietic stem-cell transplantation; TRM – transplant-related mortality; OS – overall survival; EFS – event-free survival; auto – autologous HSCT; allo – allogeneic HSCT; CT – chemotherapy; N/A – not applicable

с модифицированной классификацией St. Jude: III ($n = 6$) и IV ($n = 7$) стадии [13]. Терапию первой линии проводили по протоколам группы BFM для НХЛ. Т-клеточный вариант ЛЛ был диагностирован у 11 пациентов и В-клеточный вариант – у 2 больных. Медиана времени от постановки диагноза до развития рецидива или установления рефрактерного течения составила 300 (30–1103) дней. Медиана времени от диагноза до алло-ТГСК была 1,5 (0,7–3,7) года.

Медиана предшествующих линий терапии составляла 2,5 (2–4). Течение ЛЛ было рецидивирующим ($n = 7$) или рефрактерным ($n = 6$). Полную ремиссию перед алло-ТГСК отмечали в 5 случаях, частичную – в 2, стабилизацию – в 2 и прогрессию – в 6.

Источником трансплантата были полностью HLA-совместимый родственный донор ($n = 3$), полностью HLA-совместимый неродственный донор ($n = 4$) и гаплоидентичный донор ($n = 8$). Чаще всего исполь-

Таблица 2
Характеристика пациентов

Table 2
Characteristics of patients

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	ЛЛ LBL	Рецидив Relapse	Терапия рецидива Treatment of relapse	Статус на ТГСК Status prior to HSCT	Режим кондициони- рования Conditioning regimen	ТГСК HSCT	Терапия после ТГСК Treatment after HSCT	Наблюдение, дни Follow-up, days	Статус Status
1	9	Т	КМ, л/у BM, LN	ALL-REZ BFM 2002, неларабин ALL-REZ BFM 2002, nelarabine	ПР CR	FluMel	Гапло Haplo	FLAG	137	Умер, прогрессия Died, progression
2	14	Т	Л/у LN	dexa-BEAM, FLAG	ПР CR	FluMel	Нерод. Unrel.	Паллиат. Palliat.	2558	Умер, прогрессия Died, progression
3	14	Т	Л/у LN	ALL-REZ BFM 2002	С S	FluBu14	Гапло Haplo	Нет No	456	Жив, ремиссия Alive, remission
4	6	Т	ЦНС CNS	ALL-REZ BFM 2002	П P	FluBu14	Нерод. Unrel.	ИТ TIT	2656	Жив, ремиссия Alive, remission
5	2	В	ЦНС, яичко CNS, testis	FLAG, гапло, ALL-REZ BFM 2002, орхиэктомия FLAG, haplo, ALL-REZ BFM 2002, orchietomy	П P	1) FluBu14 2) FluTreo	Гапло №2 Haplo №2	ИТ TIT	679	Жив, ремиссия Alive, remission
6	14	Т	Л/у LN	FLAG	ЧР PR	FluBu8	Род. Rel.	Нет No	651	Жив, ремиссия Alive, remission
7	4	Т	Яичко Testis	HR3, FLAG	П P	FluBu14	Гапло Haplo	Паллиат. Palliat.	106	Жив, прогрессия Alive, progression
8	18	Т	Л/у LN	ALL-REZ BFM 2002, FLAG	П P	FluMel	Нерод. Unrel.	Паллиат. Palliat.	453	Умер, прогрессия Died, progression
9	6	Т	Л/у LN	ALL-REZ- BFM95, неларабин, FLAG ALL-REZ-BFM95, nelarabine, FLAG	С S	FluBu14	Гапло Haplo	Ниволумаб Nivolumab	141	Умер, прогрессия Died, progression
10	18	Т	Л/у LN	FLAG	П P	FluBu12	Нерод. Unrel.	Паллиат. Palliat.	680	Умер, прогрессия Died, progression
11	8	Т	ЦНС CNS	FLAG, ауто-ТГСК, ниволумаб, цитозар + ИТ FLAG, auto-HSCT, nivolumab, Cytosar + TIT	ПР CR	1) FluBu8 2) FluTreo	Гапло №2 Haplo №2	ИТ TIT	770	Жив, ремиссия Alive, remission
12	7	В	Л/у LN	ALL rez-MB 2014	ПР CR	FluBu8	Род. Rel.	Нет No	153	Жив, ремиссия Alive, remission
13	18	Т	Л/у LN	Неларабин Nelarabine	ЧР PR	FluMel	Род. Rel.	Нет No	3034	Жив, ремиссия Alive, remission

Примечание. Т – Т-клеточная ЛЛ; В – В-клеточная ЛЛ; ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; С – стабилизация; П – прогрессия; л/у – лимфатические узлы; FluBu – флударабин + бусульфан (в конце указана суммарная доза бусульфана, мг/кг); FluMelph – флударабин + мелфалан; FluTreo – флударабин + тресульфан; род. – родственный полностью совместимый донор; нерод. – неродственный полностью совместимый донор; гапло – гаплоидентичный донор; паллиат. – паллиативная терапия; ИТ – интратекальные триплеты; ALL-REZ BFM и ALL rez-MB 2014 – протоколы для лечения рецидива ОЛЛ; HR3 – блок высокой группы риска протокола BFM; FLAG – цитозар, флударабин, колониестимулирующий фактор; dexa-BEAM – дексаметазон, кармустин, этопозид, цитозар, мелфалан.

Note. T – T-LBL; B – B-LBL; CR – complete remission; PR – partial remission; S – stabilization; P – progression; LN – lymph nodes; CNS – central nervous system; BM – bone marrow; FluBu – fludarabine + busulfan (total dose of busulfan (mg/kg) is indicated at the end); FluMelph – fludarabine + melphalan; FluTreo – fludarabine + treosulfan; rel. – related fully matched donor; unrel. – unrelated fully matched donor; haplo – haploidentical donor; palliat. – palliative therapy; TIT – tripte intrathecal therapy; ALL-REZ BFM and ALL rez-MB 2014 – treatment protocols for relapsed ALL; HR3 – a high risk therapy course of BFM protocol; FLAG – cytosar, fludarabine, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF); dexa-BEAM – dexamethasone, carmustine, etoposide, Cytosar, melphalan.

зовали режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз ($n = 10$), вторым по частоте был миелоаблативный режим кондиционирования ($n = 5$). В качестве режимов кондиционирования применяли следующие схемы: флударабин 150 мг/м^2 + бусульфан $8\text{--}14 \text{ мг/кг}$ ($n = 8$), флударабин 150 мг/м^2 + мелфалан 140 мг/м^2 ($n = 5$), флударабин 150 мг/м^2 + треосульфат 30 мг/м^2 ($n = 2$). Последнюю схему применяли в случае повторной алло-ТГСК.

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) чаще всего была основана на посттрансплантационном циклофосфамиде ($n = 11$). Циклофосфамид в монорежиме использовали в случае полностью совместимой родственной трансплантации ($n = 2$), в комбинации с такролимусом и селлсептом – для неродственной ($n = 1$) и в сочетании с сиролimusом и такролимусом – при гаплоидентичной ($n = 8$). Трижды при алло-ТГСК от неродственного донора для профилактики острой РТПХ использовали комбинацию АТГАМ, метотрексат и циклоспорин А. В случае 1 алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора профилактику проводили циклоспорином А. Источником трансплантата были КМ ($n = 9$) и периферические стволовые клетки крови ($n = 4$). Медиана CD34^+ /кг составила 3,8 (1,1–10).

В посттрансплантационном периоде 3 пациентам (№4, 5 и 11) с высоким риском развития рецидива и поражением ЦНС проводили профилактические интратекальные введения триплета (преднизолон, цитозар и метотрексат) в возрастной дозировке. РТПХ оценивали на основании общепризнанных стандартных критериев [14, 15]. Эффективность проводимой терапии ЛЛ оценивали по критериям Лугано [16]. При поражении КМ и ЦНС использовали критерии ответа, применяемые для ОЛЛ. Приживление трансплантата фиксировали при уровне нейтрофилов выше 0,5 тыс в 1 мкл в течение 3 дней.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы EZR (Easy R). Для расчета БСВ применяли метод Каплана–Майера. Событием считали смерть пациента, развитие рецидива или прогрессирование ЛЛ. Вычисление кумулятивной частоты события проводили с учетом влияния конкурирующих рисков. При расчете хронической РТПХ конкурирующими рисками были ранние рецидивы, прогрессия ЛЛ и неприживление. Анализ факторов риска не проводили из-за малого числа пациентов, включенных в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При медиане наблюдения 651 (106–3034) день 3-летняя БСВ составила 52% (95% доверительный интервал (ДИ) 25–74) и частота рецидива/прогрес-

сирования – 48% (95% ДИ 26–76) (рисунки 1 и 2). За время исследования умерли 5 из 13 пациентов. Причиной летального исхода у всех было основное заболевание. Ни один человек не умер из-за осложнений, обусловленных трансплантацией. Кумулятивная частота развития острой и хронической РТПХ была 28% (95% ДИ 11–58) и 24% (95% ДИ 5–48) соответственно (рисунки 3 и 4). У 4 пациентов отмечали только острую РТПХ с поражением кожи, при этом клинически значимая IV стадия была диагностирована у 1 пациента (№11), у остальных установлена I стадия (пациенты №1, 5, 11). Хроническая РТПХ была зарегистрирована у 3 детей: легкие формы с поражением глаз (пациент №4) и печени (пациент №11) и тяжелая РТПХ с поражением легких (пациент №13). Стероид-резистентные формы РТПХ развились в 2 случаях (пациенты №11 и 13). У этих больных удалось справиться с РТПХ после добавления к терапии руксолитиниба. Приживление трансплантата и полный донорский химеризм были зарегистрированы после 14 из 15 алло-ТГСК. У пациента с неприживлением была проведена повторная гапло-ТГСК от другого донора, что привело к стойкому приживлению. В случае развития рецидива или прогрессирования ЛЛ после алло-ТГСК достижение длительной ремиссии наблюдали только у 1 пациента (№5) из 7. Ему была проведена повторная гапло-ТГСК от того же донора. Также у 3 пациентов из этой крайне неблагоприятной группы (№2, 8 и 10) успешно проводили разные схемы паллиативной терапии, позволившие значительно увеличить продолжительность жизни даже в отсутствие стойкой ремиссии (2558, 453 и 680 дней после алло-ТГСК соответственно). Пациенты с высоким риском развития рецидива с поражением ЦНС и посттрансплантационной интратекальной терапией не имели значимых осложнений, обусловленных данным методом, и длительно сохраняют ремиссию.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение детей с Р-Р ЛЛ остается нерешенной проблемой, несмотря на выдающиеся достижения в детской онкологии. Более того, эффективные, но очень интенсивные протоколы первой линии приводят к тому, что рецидивы хуже поддаются терапии. Такая зависимость наблюдается и при других лимфопролиферативных заболеваниях [17, 18]. Малое число пациентов и отсутствие эффективных методов лечения Р-Р ЛЛ требуют объединения данных в рамках многоцентровых исследований, а также поиска принципиально новых подходов к лечению. Обычно в качестве второй линии терапии применяются ОЛЛ-подобные протоколы, чаще всего основанные на опыте группы BFM (блоки для высокого риска или противорецидивные схемы). Хорошо

Рисунок 1
БСВ пациентов с Р-Р ЛЛ после алло-ТГСК

Figure 1
EFS of patients with R/R LBL after allo-HSCT

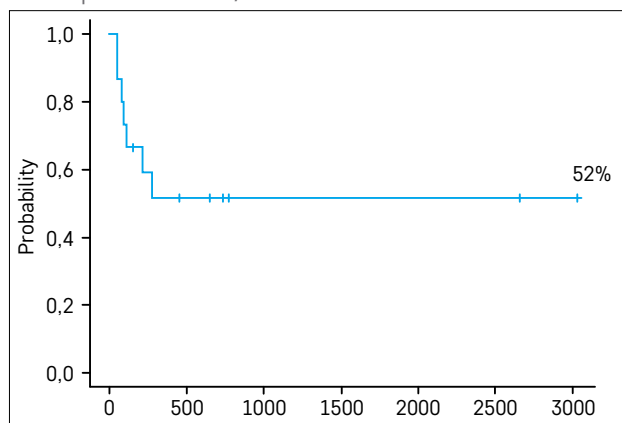
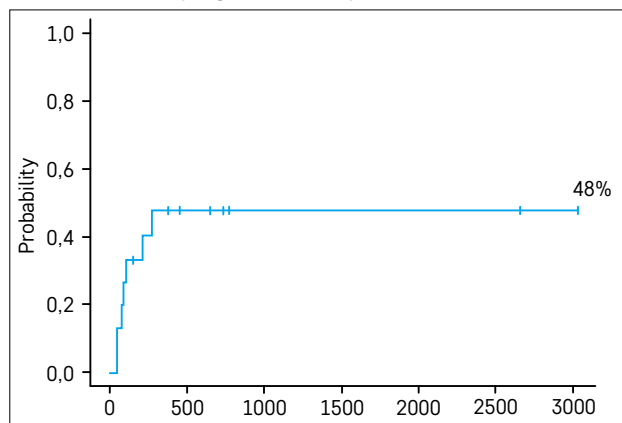


Рисунок 2
Частота прогрессирования/рецидива после алло-ТГСК

Figure 2
The incidence of progression/relapse after allo-HSCT



известный метод алло-ТГСК, обладающий общепризнанной эффективностью у взрослых, мало изучен у детей с Р-Р ЛЛ в силу редкости патологии и сложности достижения ремиссии перед трансплантацией. По имеющимся немногочисленным литературным данным, трансплантация способна значительно улучшить прогноз в этой группе. В отличие от ОЛЛ генетические особенности ЛЛ исследованы недостаточно и, возможно, углубление знаний в этой области сможет принципиально изменить ситуацию [19]. Ведется активный поиск факторов риска, в первую очередь молекулярно-биологических, способных более индивидуально подходить к терапии каждого конкретного пациента. Вероятно, в будущем появится не только возможность полного излечения ЛЛ без использования цитостатиков (только с помощью иммунотерапии или таргетной терапии), но и возможность выделить неизлечимых пациентов на основании молекулярно-биологических характеристик опухоли, что позволит также отказаться от применения токсичной высокодозной химиотерапии.

Рисунок 3
Частота развития острой РТПХ после алло-ТГСК

Figure 3
The incidence of acute "graft versus host" disease (GVHD) after allo-HSCT

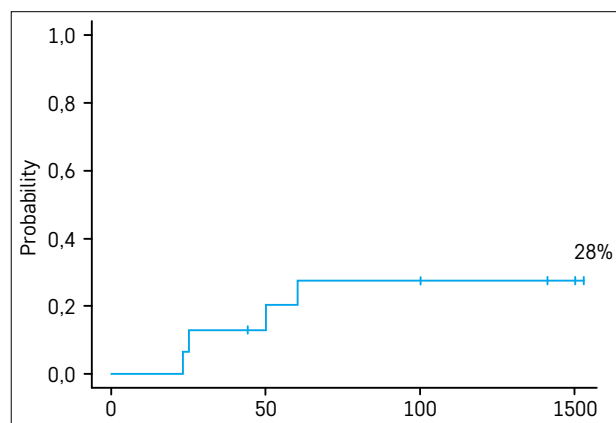
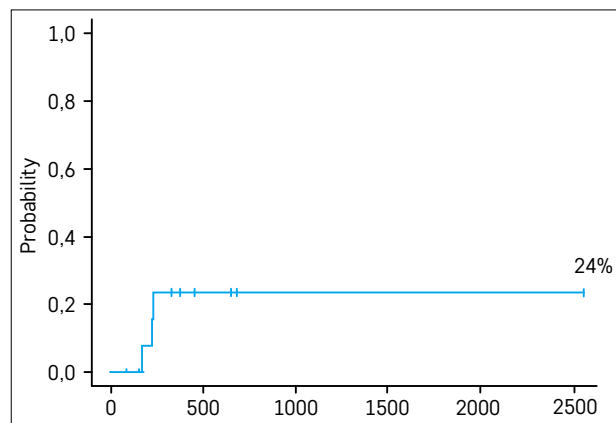


Рисунок 4
Частота хронической РТПХ после алло-ТГСК

Figure 4
The incidence of chronic GVHD after allo-HSCT



Представленная работа является одной из наиболее крупных по числу трансплантированных от аллогенного донора детей с Р-Р ЛЛ. Полученные результаты (БСВ 52%) превосходят таковые в случае использования только химиотерапии в сравнении с историческим контролем и сопоставимы с немногочисленными опубликованными ранее данными по использованию алло-ТГСК у детей [6, 8]. Общепризнанной является необходимость достижения ремиссии перед трансплантацией. В целом проведение трансплантации в стабилизации или прогрессии ЛЛ не показано. Общепризнанной и рекомендованной тактикой в таких ситуациях должно быть проведение паллиативной терапии.

Тем не менее иногда опция алло-ТГСК может рассматриваться, несмотря на низкую эффективность и высокий риск посттрансплантационных осложнений в случае активного заболевания. С учетом этого в представляемую работу были включены пациенты и вне ремиссии перед алло-ТГСК. Так, из 7 пациентов с прогрессией или стабилизацией на момент алло-ТГСК у 3 сохраняется ремиссия в

течение значительного временного интервала (пациенты №3–5). Полученные одноцентровые данные на ограниченном количестве наблюдений подтверждают ранее известную принципиальную возможность излечения отдельных пациентов даже на фоне активного заболевания после проведения алло-ТГСК [20]. Однако эти данные не могут быть основанием для широкого проведения алло-ТГСК вне ремиссии ЛЛ. Алло-ТГСК в такой ситуации возможна только в исключительных случаях после проведения клинико-семейного консилиума, отсутствия завышенных ожиданий у родственников и готовности семьи столкнуться с ухудшением состояния ребенка в подавляющем большинстве случаев после проведения алло-ТГСК. В представленной работе собраны пациенты, которым удалось провести алло-ТГСК. Но так как среди них были и дети вне ремиссии ЛЛ, то можно говорить об отсутствии селекции, а значит, о приближении условий, в которых проводилась работа, к так называемой реальной клинической практике.

У 3 пациентов (№4, 5 и 11) со специфическим поражением ЦНС осуществляли профилактическую посттрансплантационную интратекальную терапию. Это было обусловлено тем, что РТПО слабо реализуется в органах, обладающих физиологическим барьером. По нашему мнению, в этих случаях требуются дополнительные меры локального контроля. Триплеты хорошо переносились пациентами после алло-ТГСК, и ни у кого не было зарегистрировано рецидива в дальнейшем.

Несмотря на то, что ЛЛ является агрессивной опухолью, у 3 пациентов с рецидивом или прогрессией после алло-ТГСК удалось добиться относительно длительной выживаемости на фоне различных схем паллиативной терапии. Это означает, что в случае Р-Р ЛЛ и невозможности достижения ремиссии оптимальным будет являться проведение малотоксичной паллиативной терапии, которая у части пациентов позволит значимо увеличить продолжительность жизни при сохранении ее качества.

Повторные алло-ТГСК, также как и при остром лейкозе, могут быть эффективны у некоторых пациентов с Р-Р ЛЛ [21]. Так, в представленной работе у 2 пациентов проведение повторной алло-ТГСК привело в одном случае к достижению длительной ремиссии, в другом – к появлению донорского гемопоэза после первичного неприживления.

Частота наблюдаемой РТПХ в целом соответствует данным у взрослых при применении посттрансплантационного циклофосфида [22]. Клинически значимые тяжелые формы РТПХ были отмечены только у 2 из 13 пациентов, при этом один из них ранее получал ингибиторы иммунных контрольных точек, что повышает риск развития данного осложнения.

Трансплантационной летальности зарегистрировано не было, что, вероятно, объясняется малым числом пациентов, включенных в исследование.

Недостатками работы являются выполнение в одном трансплантационном центре, отсутствие группы сравнения, небольшое число пациентов. Тем не менее с учетом сложности проведения рандомизированных исследований в области алло-ТГСК представленные данные служат важным подтверждением эффективности трансплантации при Р-Р ЛЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алло-ТГСК является относительно эффективным методом терапии детей с Р-Р ЛЛ, позволяющим добиться стабилизации состояния вплоть до ремиссии приблизительно у половины пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kozlov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

Kazantsev I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

Yukhta T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5979-9182>

Tolkunova P.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

Gevorgyan A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

Nikolayev I.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>

Galibin A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7606-3647>

Bogdanova O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1286-6069>

Zvyagintseva D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>

Golenkova M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8227-8257>

Shvetsov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7173-7673>

Baykov V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

Punarov Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>

Morozova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9605-485X>

Kulagin A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Mikhaylova N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2913-047X>

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

Литература

1. Волчков Е.В., Ольшанская Ю.В., Мякова Н.В. Прогностические маркеры лимфобластной лимфомы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (4): 198–204.
2. Bassan R., Maino E., Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. Eur J Haematol 2016; 96 (5): 447–60.
3. Arber D., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127 (20): 2391–405.
4. Won S.C., Han J.W., Kwon S.Y., Shin H.-Y., Ahn H.-S., Hwang T.G., et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with non-Hodgkin's lymphoma: A report from the Korean society of pediatric hematology-oncology. Ann Hematol 2006; 85: 787–94.
5. Levine J.E., Harris R.E., Loberiza F.R. Jr, Armitage J.O., Vose J.M., Van Besien K., et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. Blood 2003; 101 (7): 2476–82.
6. Gross T.G., Hale G.A., He W., Cammita B.M., Sanders J.E., Cairo M.S., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16 (2): 223–30.
7. Bureo E., Ortega J.J., Muñoz A., Cubells J., Madero L., Verdaguer A., et al. Spanish Working Party for Bone Marrow Transplantation in Children. Bone marrow transplantation in 46 pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 1995; 15 (3): 353–9.
8. Burkhardt B., Reiter A., Landmann E., Lang P., Lassay L., Dickerhoff R., et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group. J Clin Oncol 2009; 27 (20): 3363–9.
9. Michaux K., Bergeron C., Gandemer V., Mechinaud F., Uyttebroeck A., Bertrand Y.; SFCE and the EORTC children leukemia group. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. Pediatr Blood Cancer 2016; 63 (7): 1214–21.
10. Naik S., Martinez C.A., Omer B., Sasa G., Yassine K., Allen C.E., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma in pediatric patients. Blood Adv 2019; 3 (18): 2689–95.
11. Paina O.V., Kozhokar P.V., Borovkova A.S., Frolova A.S., Ekushov K.A., Bykova T.A., et al. Ten-year experience of allogeneic haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with non-manipulated grafts in children and adolescents with high-risk acute leukemia. Cell Ther Transplant 2018; 7 (2): 20–7.
12. Merli P., Algeri M., Del Bufalo F., Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep 2019; 14 (2): 94–105.
13. Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R., Guillerman G.R., Sandlund J.T., Reiter A., et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. J Clin Oncol 2015; 33 (18): 2112–8.
14. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21 (3): 389–401.
15. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hows J., et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant 1995; 15 (6): 825–8.
16. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., et al. Recommendations for Initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32 (27): 3059–68.
17. Woessmann W. How to treat children and adolescents with relapsed non-Hodgkin lymphoma? Hematol Oncol 2013; 31 (Suppl 1): 64–8.
18. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A., Brusamolino E., Levis A., Bonfante V., et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. N Engl J Med 2011; 365: 203–12.
19. Burkhardt B., Hermiston M. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. Br J Haematol 2019; 185 (6): 1158–70.
20. Паина О.В., Кожокар П.В., Боровкова А.С., Фролова А.С., Екушов К.А., Быкова Т.А. и др. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с применением неманипулированного трансплантата у детей и подростков, страдающих острыми лейкозами высокой группы риска: опыт 10 лет наблюдения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (2): 21–7.
21. Kozhokar P.V., Paina O.V., Frolova A.S., Rakhmanova Z.Z., Borovkova A.S., Semenova E.V., et al. Efficiency of second allogeneic HSCT in the children with acute leukemias with relapses after first transplantation. Cell Ther Transplant 2019; 8 (4): 33–40.
22. Pirogova O.V., Moiseev I.S., Alyansky A.L., Babenko E.V., Darskaya E.I., Slesarchuk O.A., et al. Risk-adapted graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in related, unrelated and haploidentical stem cell transplantations. Cell Ther Transplant 2016; 5 (3): 54–6.