

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-53-64

Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с неходжкинскими лимфомами

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, О.С. Юдинцева, У.В. Свиридова, А.Н. Швецов, В.В. Байков, Е.В. Бабенко, М.А. Эстрина, 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», Санкт-Петербург

Не вызывает сомнений, что аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с высокодозной полихимиотерапией (ПХТ) является стандартным методом консолидации второй ремиссии в случае развития рецидива или первой ремиссии при рефрактерном течении у взрослых пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) (за исключением лимфобластной лимфомы, при которой предпочтительнее использовать аллогенную трансплантацию). В педиатрии по аналогии с пациентами старше 18 лет используется идентичный алгоритм, однако его доказательная база в отличие от взрослых слабее, так как отсутствуют рандомизированные клинические исследования и в целом число пациентов невелико, что затрудняет проведение анализа. В связи с наличием значительного числа нерандомизированных исследований, подтверждающих преимущества трансплантации, планирование и реализация прямого сравнения ауто-ТГСК и ПХТ в педиатрии в рамках рандомизированного исследования не представляются возможными в первую очередь по этическим соображениям. Несмотря на то, что трансплантация не способна принципиально изменить прогноз у всех детей с рецидивирующим или рефрактерным течением (Р-Р) НХЛ, без этого метода излечение не может быть достигнуто. С учетом того, что большая часть работ, посвященных ауто-ТГСК у детей с Р-Р НХЛ, опубликована более 10 лет назад, современные данные по этому вопросу представляют большой интерес из-за широкого внедрения эффективных методов таргетной и иммунотерапии за последнее десятилетие. 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 с 2008 по 2020 г. ауто-ТГСК проведена 31 ребенку с Р-Р НХЛ. Медиана возраста на момент трансплантации составила 14 (2–18) лет. У большинства пациентов в дебюте отмечали III или IV стадию заболевания ($n = 30$, 97%), при этом поражение центральной нервной системы зарегистрировано у 4 (13%), поражение костного мозга – у 2 (6%) больных. Наблюдали следующие гистологические варианты: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома ($n = 11$, 35%), анапластическая крупноклеточная лимфома ($n = 6$, 19%), лимфома Беркитта ($n = 5$, 16%), диффузная В-крупноклеточная лимфома ($n = 5$, 16%), периферическая Т-клеточная лимфома ($n = 2$, 7%), В-клеточная НХЛ неуточненная ($n = 1$, 3%) и лимфобластная лимфома ($n = 1$, 3%). Соматический статус по шкале Карновского перед трансплантацией у всех пациентов был $\geq 90\%$. Медиана времени от постановки диагноза до ауто-ТГСК составила 304 (122–3888) дня. Медиана предшествующих линий терапии – 2 (1–4). Первую линию терапии у большей части пациентов ($n = 27$, 87%) проводили в соответствии с принципами, разработанными группой BFM, у 4 (13%) больных старшего возраста использовали схемы на основе CHOP. В качестве второй линии терапии у 18 (58%) человек проведена схема R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид), у остальных пациентов использовали другие схемы. Течение НХЛ было рецидивирующим ($n = 14$, 45%) или рефрактерным ($n = 17$, 55%). Гистологическое подтверждение Р-Р НХЛ проведено у 11 (35%) человек, в остальных случаях диагноз был установлен на основании визуализационных методов диагностики и их корреляции с клинической картиной. Ремиссии перед ауто-ТГСК удалось достичь в 90% ($n = 28$) случаев, при этом полную ремиссию наблюдали в 39% ($n = 8$), а частичную – в 51% ($n = 16$) случаев. Троем (10%) пациентам трансплантацию проводили вне ремиссии. Источником трансплантата были периферические гемопоэтические стволовые клетки ($n = 19$, 61%) и костный мозг ($n = 12$, 39%). Медиана CD34⁺/кг составила 3,85 (2–7,6). В качестве режима кондиционирования применяли режимы BEAM ($n = 13$, 42%) и BeEAM ($n = 18$, 58%). Оба режима состояли из этопозида 200 мг/м²/сут с Д5 по Д2, цитарабина

© 2021 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 23.03.2021

Принята к печати 12.04.2021

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

400 мг/м²/сут с Д5 по Д2, мелфалана 140 мг/м²/сут в Д1. Схемы отличались использованием кармустина 300 мг/м²/сут на Д6 в случае ВЕАМ или бендамустина 160 мг/м²/сут на Д7 и Д6 при ВеЕАМ. Иммунохимию или таргетную терапию до ауто-ТГСК проводили у большинства пациентов ($n = 25$, 80%). Использовали следующие препараты: ритуксимаб ($n = 20$, 65%), брентуксимаб ведотин ($n = 6$, 19%), ниволумаб ($n = 3$, 10%), кризотиниб ($n = 2$, 6%). У всех пациентов после ауто-ТГСК отмечали временную трехростковую цитопению IV степени. Мукозит III–IV степени зарегистрирован у 10 (30%) пациентов и инфекционные осложнения III–IV степени – у 3 (10%) детей. Трансплантационная летальность не зафиксирована. За время наблюдения 6 (19%) больных умерли из-за прогрессии основного заболевания. При медиане наблюдения 888 (66–3375) дней 5-летняя общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость составила 70% (95% доверительный интервал 43–86) и 62% (95% доверительный интервал 41–80) соответственно. Кумулятивная частота рецидива составила 38% (95% доверительный интервал 20–58). По полученным в нашей работе данным можно сделать вывод, что использование таргетной или иммунохимиотерапии статистически значимо увеличивает ОВ ($p = 0,013$). Это связано как с более качественной ремиссией перед ауто-ТГСК, так и с наличием эффективного лечения для части пациентов (главным образом при анапластической крупноклеточной лимфоме) в случае рецидива после ауто-ТГСК. Достигнутая долгосрочная выживаемость сопоставима или даже несколько превосходит полученные ранее другими исследователями данные. Почти треть больных страдали первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, и это одна из возможных причин более высоких долгосрочных ОВ и БСВ по сравнению с ранее опубликованными результатами. Также на показатели выживаемости могло повлиять наличие 6 больных с Р-Р анапластической крупноклеточной лимфомой, имеющих более благоприятный прогноз, и, вероятно, отсутствие морфологического подтверждения Р-Р НХЛ (“second look”) у части пациентов ($n = 20$, 65%), что не исключает возможное включение в работу ряда излеченных пациентов. Важность проведенной нами работы заключается в том, что значительная часть больных ($n = 25$, 80%) прошли через этап таргетной или иммунохимиотерапии. Это позволило показать эффективность трансплантации при разных видах НХЛ у детей в так называемую эру иммунохимиотерапии. Ауто-ТГСК является эффективным и относительно безопасным методом лечения детей с Р-Р НХЛ, позволяющим добиться излечения у значительной части пациентов. Использование таргетной или иммунохимиотерапии улучшает прогноз трансплантированных пациентов. Для подтверждения Р-Р НХЛ желательно проведение повторной биопсии.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, неходжкинская лимфома

Козлов А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 53–64.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-53-64

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 23.03.2021
Accepted 12.04.2021

High-dose polychemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with non-Hodgkin lymphomas

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, O.S. Yudinseva, U.V. Sviridova, A.N. Shvetsov, V.V. Baykov, E.V. Babenko, M.A. Estrina, Yu.A. Punanov, E.V. Morozova, A.D. Kulagin, N.B. Mikhaylova, L.S. Zubarovskaya

R.M. Gorbacheva Research Institute of 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

There is no doubt that autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) with high-dose polychemotherapy (PCT) is a standard method for the second remission consolidation in case of relapse or for the first remission consolidation in refractory disease in adult patients with non-Hodgkin lymphomas (NHL) (with the exception of lymphoblastic lymphoma in which allogeneic transplantation is preferable). Similar to patients older than 18 years of age, an identical algorithm is applied in pediatric patients, however in the absence of randomized clinical trials and due to a small number of patients, the evidence base in children is weaker compared to adults, which complicates the analysis. Due to a significant number of nonrandomized studies confirming the benefits of transplantation, it is impossible to plan and make a direct comparison of auto-HSCT and standard chemotherapy in pediatric patients within a randomized study primarily because of ethical reasons. Although transplantation is not able to fundamentally change the prognosis in all children with relapsed or refractory (R/R) NHL, a cure cannot be achieved without this method. Taking into account that most of the works devoted to auto-HSCT in children with R/R NHL were published more than 10 years ago, current data on this issue are of great interest due to the large-scale implementation of the effective methods of targeted and immunotherapy over the past decade. This study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. At the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, 31 children with R/R NHL underwent auto-HSCT from 2008 to 2020. The median age at the time of transplantation was 14 (2–18) years. At the onset of the disease, most patients were diagnosed with stage III or IV cancer ($n = 30$, 97%), the CNS involvement was registered in 4 patients (13%), the bone marrow involvement was registered in 2 patients (6%). The histological variants were as follows: primary mediastinal large B-cell lymphoma ($n = 11$, 35%), anaplastic large cell lymphoma ($n = 6$, 9%), Burkitt's lymphoma ($n = 5$, 16%), diffuse large B-cell lymphoma ($n = 5$, 16%), peripheral T-cell lymphoma ($n = 2$, 7%), unspecified B-NHL ($n = 1$, 3%) and lymphoblastic lymphoma ($n = 1$, 3%). The Karnofsky performance status prior to transplantation was $\geq 90\%$ in all patients. The median time from diagnosis to auto-HSCT was 304 (122–3888) days. The median number of prior lines of therapy was 2 (1–4). In the majority of the patients ($n = 27$, 87%), a first-line treatment was carried out according to the principles developed by the BFM group and in 4 older children (13%), we used regimens based on CHOP. As a second-line treatment, 18 (58%) patients received R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide); the rest of the patients were treated with other regimens. NHL was relapsed ($n = 14$, 45%) or refractory ($n = 17$, 55%). A histological confirmation of R/R NHL was carried out in 11 (35%) patients; in the rest of the cases, the diagnosis was made based on the imaging results and their correlation with the clinical presentation. Remission prior to auto-HSCT was achieved in 90% ($n = 28$) of cases: complete remission was observed in 39% ($n = 8$) of cases, and partial remission was observed in 51% ($n = 16$) of cases. In addition, transplantation was carried out in

three patients (10%) who did not achieve remission. The graft sources were peripheral hematopoietic stem cells ($n = 19$, 61%) and bone marrow ($n = 12$, 39%). The median CD34⁺ cells/kg was 3.85 (2–7.6). As conditioning regimens we used BEAM ($n = 13$, 42%) and BeEAM ($n = 18$, 58%). Both regimens consisted of etoposide 200 mg/m²/day from D5 to D2, cytarabine 400 mg/m²/day from D5 to D2, melphalan 140 mg/m²/day on D1. The regimens differed in the following: we used carmustine 300 mg/m²/day on D6 in BEAM or bendamustine 160 mg/m²/day on D7 and D6 in BeEAM. Immunotherapy or targeted therapy prior to auto-HSCT was carried out in the majority of the patients ($n = 25$, 80%). The following medications were used: rituximab ($n = 20$, 65%), brentuximab vedotin ($n = 6$, 19%), nivolumab ($n = 3$, 10%), crizotinib ($n = 2$, 6%). Temporary three-lineage grade IV cytopenia was observed in all patients after auto-HSCT. Grade III–IV mucositis was registered in 10 (30%) patients, and 3 (10%) children developed grade III–IV infectious complications. Transplant-related mortality was not registered. During the follow-up period, six (19%) patients died due to the underlying disease progression. At the median follow-up of 888 (66–3375) days, the 5-year overall (OS) and event-free (EFS) survival rates were 70% (95% CI: 43–86) and 62% (95% CI: 41–80), respectively. The cumulative incidence of relapse was 38% (95% CI: 20–58). Based on the data obtained in our work, we can conclude that the use of targeted or immunotherapy provides a statistically significant improvement in overall survival (OS) ($p = 0.013$). This is associated with both factors: a more sustained remission prior to auto-HSCT and the availability of effective treatment for some patients (mainly for the patients with anaplastic large cell lymphoma) in case of relapse after auto-HSCT. The achieved long-term survival rate is comparable or even slightly superior to the data previously obtained by other researchers. Almost one third of the patients suffered from primary mediastinal large B-cell lymphoma, and this is one of the possible reasons for higher long-term OS and EFS rates compared to the previously published results. Moreover, the presence of 6 patients with R/R anaplastic large cell lymphoma with a more favorable prognosis, and, probably, the absence of the morphological confirmation of R/R NHL ("second look") in some patients ($n = 20$, 65%) could have influenced the survival rates, which does not exclude the possible inclusion of a number of cured patients in the work. The importance of our work lies in the fact that a significant part of the patients ($n = 25$, 80%) underwent targeted or immunotherapy. This allowed us to show the effectiveness of transplantation in different types of NHL in children in the so-called era of immunotherapy. Auto-HSCT is an effective and relatively safe treatment strategy for children with R/R NHL which makes it possible to achieve a cure in a significant number of patients. The use of targeted and immunotherapy improves the prognosis in transplanted patients. A second biopsy is recommended to confirm R/R NHL.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation, children, non-Hodgkin lymphoma

Kozlov A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (2): 53–64.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-53-64

В структуре онкологической заболеваемости злокачественные лимфомы занимают третье место по частоте у детей, уступая лишь лейкозам и опухолям центральной нервной системы. Риск развития неходжкинских лимфом (НХЛ) нарастает с возрастом и наибольший у пожилых [1]. В отличие от взрослых у детей обычно наблюдаются агрессивные виды НХЛ [2]. До 18 лет встречается всего несколько вариантов НХЛ: лимфобластная лимфома (ЛЛЛ), анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) и лимфома Беркитта (ЛБ). Значительно реже диагностируются фолликулярная и периферическая Т-клеточная (ПТКЛ) лимфомы. Другие варианты НХЛ регистрируются казуистически редко. В развитых странах неблагоприятное в прогностическом плане рефрактерное или рецидивирующее течение (Р-Р) НХЛ отмечается в 10–25% случаев, а в государствах с низким и средним уровнем доходов этот показатель может быть выше [3]. Эффективная, но высокотоксичная терапия первой линии приводит к тому, что в случае развития Р-Р НХЛ добиться ремиссии очень сложно вследствие химиорезистентности [4]. Современные способы таргетной и иммунотерапии увеличивают шанс на достижение ответа, но без применения трансплантации даже эти инновационные методы обычно не приводят к излечению пациента [5]. Не вызывает сомнений, что аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с высокодозной полихимиотерапией (ПХТ) является стандартным методом консоли-

дации второй ремиссии в случае развития рецидива или первой ремиссии при рефрактерном течении у взрослых пациентов с НХЛ (за исключением ЛЛЛ, при которой предпочтительнее использовать аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)) [6, 7]. В педиатрии по аналогии с пациентами старше 18 лет используется идентичный алгоритм, однако его доказательная база в отличие от взрослых слабее, так как отсутствуют рандомизированные клинические исследования и в целом число пациентов невелико, что затрудняет проведение анализа. В связи с наличием значительного числа нерандомизированных исследований, подтверждающих преимущества трансплантации (таблица 1), планирование и реализация прямого сравнения ауто-ТГСК и ПХТ в педиатрии в рамках рандомизированного исследования не представляются возможными, в первую очередь по этическим соображениям [8]. Несмотря на то, что трансплантация не способна принципиально изменить прогноз у всех детей с Р-Р НХЛ, без этого метода излечение не может быть достигнуто. С учетом того, что большая часть работ, посвященных ауто-ТГСК у детей с Р-Р НХЛ, опубликована более 10 лет назад, современные данные по этому вопросу представляют большой интерес из-за широкого внедрения эффективных методов таргетной и иммунотерапии за последнее десятилетие.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета

Таблица 1

Эффективность ауто-ТГСК у пациентов с Р-Р НХЛ

Table 1

The effectiveness of auto-HSCT in patients with R/R NHL

Автор Author	Число пациентов Number of patients	Вариант НХЛ Subtype of NHL	Дети/ взрослые Children/ adults	РК Conditioning regimen	TRM, %	ОВ, % OS, %	БСВ, % EFS, %
H.A. Loiseau, 1991 [9]	24	Все All	Дети Children	BuCy BuMel	0	33	N/A
T. Philip, 1993 [10]	15	ЛБ, ДВККЛ LB, DLBCL	Дети Children	BEAC, BEAM	N/A	N/A	27
T. Philip, 1995 [6]	109	Все All	Взрослые Adults	BEAC	6	5-летняя (53) 5-year (53)	5-летняя (46) 5-year (46)
R. Ladenstein, 1997 [11]	89	В-НХЛ B-NHL	Дети Children	Разные Different	11	N/A	5-летняя (37–56) 5-year (37–56)
T. Kewalramani, 2006 [12]	110	ДВККЛ, ПТКЛ DLBCL, PTCL	Взрослые Adults	Разные Different	N/A	5-летняя (ДВККЛ – 34, ПТКЛ – 24) 5-year (DLBCL – 34, PTCL – 24)	5-летняя (ДВККЛ – 39, ПТКЛ – 33) 5-year (DLBCL – 39, PTCL – 33)
S.C. Won, 2006 [13]	36	ЛЛ, ДВККЛ, ЛБ LL, DLBCL, LB	Дети Children	Разные Different	6	2-летняя (60) 2-year (60)	2-летняя (59) 2-year (59)
T.G. Gross, 2010 [14]	90	Все All	Дети Children	Разные Different	24	N/A	5-летняя (ДВККЛ – 52, ЛБ – 27, АККЛ – 35, ЛЛ – 4) 5-year (DLBCL – 52, LB – 27, ALCL – 35, LL – 4)
P. Anoop, 2012 [8]	26	В-НХЛ B-NHL	Дети Children	BEAM	N/A	56	N/A
L. Giulino-Roth, 2013 [15]	15	Все All	Дети Children	Разные Different	13	10-летняя (55) 10-year (55)	10-летняя (53) 10-year (53)
A. Jourdain, 2015 [16]	33	В-НХЛ B-NHL	Дети Children	BEAM	9	5-летняя (30) 5-year (30)	N/A
N. Fujita, 2019 [17]	31	В-НХЛ B-NHL	Дети Children	N/A	3	5-летняя (55) 5-year (55)	N/A
F. Knörr, 2020 [18]	23	АККЛ ALCL	Дети Children	BEAM	9	5-летняя (82) 5-year (82)	5-летняя (41) 5-year (41)

Примечание. В-НХЛ – В-зрелоклеточные НХЛ; BuCy – бусульфан, циклофосфан; BuMel – бусульфан, мелфалан; BEAC – кармустин, этопозид, цитозар, циклофосфан; BEAM – кармустин, этопозид, цитозар, мелфалан; BAM – бусульфан, цитозар, мелфалан; TRM – трансплантационная летальность; ОВ – общая выживаемость; БСВ – бессобытийная выживаемость, N/A – не применимо.

Note. LB – Burkitt's lymphoma (LB); DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; B-NHL – mature B-cell non-Hodgkin lymphomas; PTCL – peripheral T-cell lymphoma; LL – lymphoblastic lymphoma; ALCL – anaplastic large cell lymphoma; BuCy – busulphan, Cyclophosphan; BuMel – busulphan, melphalan; BEAC – carmustine, etoposide, Cytosar, Cyclophosphan; BEAM – carmustine, etoposide, Cytosar, melphalan; BAM – busulphan, Cytosar, melphalan; TRM – transplant-related mortality; OS – overall survival; EFS – event-free survival, N/A – not applicable.

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2008 по 2020 г. ауто-ТГСК проведена 31 ребенку с Р-Р НХЛ. Характеристика пациентов представлена в таблице 2. Медиана возраста на момент трансплантации составила 14 (2–18) лет. Стадирование проводили на основании модифицированной классификации Murphy [19]. У большинства пациентов ($n = 30$, 97%) в дебюте отмечали III или IV стадию, при этом поражение центральной нервной системы зарегистрировано у 4 (13%), костного мозга – у 2 (6%) больных. Наблюдали следующие гистологические варианты: ПМВККЛ ($n = 11$, 35%), АККЛ ($n = 6$, 19%), ЛБ ($n = 5$, 16%), ДВККЛ ($n = 5$, 16%), ПТКЛ ($n = 2$, 7%), В-НХЛ неутонченная ($n = 1$, 3%) и ЛЛ ($n = 1$, 3%). Соматический статус по шкале Карновского перед трансплантацией у всех пациентов был $\geq 90\%$. Медиана времени от постановки диагноза до ауто-ТГСК составила 304 (122–3888) дня. Медиана предшествующих линий терапии равнялась 2 (1–4). Первую линию терапии у большей части пациентов ($n = 27$, 87%) проводили в соответствии с принципами,

разработанными группой ВФМ, у 4 (13%) больных старшего возраста использовали схемы на основе СНОР. В качестве второй линии терапии у 18 (58%) больных проведена схема R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид), у остальных пациентов использовали другие схемы. Течение НХЛ было рецидивирующим ($n = 14$, 45%) или рефрактерным ($n = 17$, 55%). Гистологическое подтверждение Р-Р НХЛ проведено у 11 (35%) человек, в остальных случаях диагноз был установлен на основании визуализационных методов диагностики и их корреляции с клинической картиной. Статус по основному заболеванию перед ауто-ТГСК оценивали по критериям Lugano [20]. Ремиссии перед ауто-ТГСК удалось достичь в 90% ($n = 28$) случаев, при этом полную ремиссию (ПР) наблюдали в 39% ($n = 8$), а частичную (ЧР) – в 51% ($n = 16$) случаев. Троем (10%) пациентам трансплантацию проводили вне ремиссии. Первая ремиссия на момент ауто-ТГСК диагностирована у 14 (45%) детей и вторая ремиссия – также у 14 (45%) пациентов. Первая ПР (ПР1) зафиксирована у 5 (16%) детей, первая ЧР (ЧР1) – у 9 (29%), вторая ПР (ПР2) –

Таблица 2
Характеристика пациентов

Table 2
Patient characteristics

№	Возраст, годы Age, years	Вариант НХЛ Subtype of NHL	Реф/ рец Ref/rel	Терапия до ауто-ТГСК Treatment prior to auto-HSCT	Повторная биопсия Second biopsy	Статус перед ТГСК Status prior to HSCT	Наблюдение, дни Follow-up, days	Исход Outcome
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	17	ЛБ LB	Реф Ref	BFM NHL 2004	Нет No	ПР1 CR1	1127	Жив, ремиссия Alive, remission
2	18	В-НХЛ неуточненная Unspecified B-NHL	Реф Ref	EPOCH-R, R-ICE	Да Yes	Стабилизация Stable diseases	888	Жив, ремиссия Alive, remission
3	7	АККЛ ALCL	Рец Rel	ALCL-99, ALCL relapse 2004, CVA	Да Yes	ПР2 CR2	236	Жив, ремиссия Alive, remission
4	18	ПМВККЛ PMBCL	Реф Ref	B-NHL 2010, R-DHAP	Нет No	ЧР1 PR1	689	Умер, прогрессия Died, progression
5	15	ПМВККЛ PMBCL	Реф Ref	B-NHL M 2010, R-ICE	Нет No	ЧР1 PR1	645	Жив, ремиссия Alive, remission
6	13	АККЛ ALCL	Рец Rel	NHL-BFM 92, ICE	Нет No	ПР2 CR2	888	Умер, прогрессия Died, progression
7	18	ПМВККЛ PMBCL	Рец Rel	R-CHOP, R-CHOEP-14	Нет No	ПР2 CR2	3375	Жив, ремиссия Alive, remission
8	4	ЛБ LB	Реф Ref	BFM NHL 2004	Нет No	ЧР1 PR1	3792	Жив, ремиссия Alive, remission
9	12	ПМВККЛ PMBCL	Реф Ref	B-NHL M 2010, IGEV, ниволумаб + брентуксимаб ведотин B-NHL M 2010, IGEV, nivolumab + brentuximab vedotin	Нет No	ЧР2 PR2	688	Жив, ремиссия Alive, remission
10	13	ДВККЛ DLBCL	Рец Rel	B-NHL M 2010, R-ICE, R-DHAP	Нет No	ПР2 CR2	2787	Жив, ремиссия Alive, remission
11	13	ПМВККЛ PMBCL	Реф Ref	B-NHL M 2010, R-ICE	Нет No	ЧР1 PR1	814	Жив, ремиссия Alive, remission
12	14	ДВККЛ DLBCL	Реф Ref	B-NHL M 2010, R-ICE	Нет No	ЧР1 PR1	2796	Жив, ремиссия Alive, remission
13	18	ПМВККЛ PMBCL	Рец Rel	R-EPOCH, R-ICE	Нет No	ПР2 CR2	538	Жив, ремиссия Alive, remission
14	16	ДВККЛ DLBCL	Рец Rel	B-NHL M 2010, R-ICE	Да Yes	ЧР2 PR2	261	Умер, прогрессия Died, progression
15	17	АККЛ ALCL	Рец Rel	ALCL99, ALCL-REZ 2016 с кризотинибом, ICE + брентуксимаб ведотин ALCL99, ALCL-REZ 2016 with crizotinib, ICE + brentuximab vedotin	Да Yes	ПР2 CR2	66	Жив, ремиссия Alive, remission
16	17	ДВККЛ DLBCL	Рец Rel	R-CHOP, R-DHAP	Нет No	ЧР2 PR2	2140	Жив, ремиссия Alive, remission
17	7	ЛБ LB	Реф Ref	B-НХЛ 2010M, R-ICE B-NHL 2010M, R-ICE	Нет No	ПР1 CR1	471	Жив, ремиссия Alive, remission
18	6	ПТКЛ PTCL	Реф Ref	SMILE, FLAG, гемзар + ниволумаб SMILE, FLAG, Gemzar + nivolumab	Да Yes	ПР1 CR1	888	Жив, прогрессия Alive, progression
19	2	АККЛ ALCL	Рец Rel	NHL-BFM 90, R-ICE	Да Yes	ЧР1 PR1	2324	Жив, прогрессия Alive, progression
20	13	АККЛ ALCL	Рец Rel	NHL-BFM 2012, винбластин метотрексат, ICE + брентуксимаб ведотин NHL-BFM 2012, vinblastine, methotrexate, ICE + brentuximab vedotin	Да Yes	Прогрессия Progression	301	Жив, ремиссия Alive, remission

1	2	3	4	5	6	7	8	9
21	16	ПМВККЛ PMBCL	Рец Rel	B-NHL M 2004, R-ICE, IGEV	Да Yes	ПР2 CR2	1180	Умер, прогрессия Died, progression
22	14	ПМВККЛ PMBCL	Реф Ref	B-NHL M 2010, R-ICE	Нет No	ЧР1 PR1	1057	Жив, ремиссия Alive, remission
23	17	ПМВККЛ PMBCL	Реф Ref	NHL-BFM-M 2004, R-ICE	Нет No	ЧР1 PR1	1963	Жив, ремиссия Alive, remission
24	8	ДВККЛ DLBCL	Рец Rel	НХЛ –BFM 90м, R-ICE	Нет No	ЧР2 PR2	627	Жив, ремиссия Alive, remission
25	17	ПМВККЛ PMBCL	Реф Ref	B-NHL, R-ICE, nivo	Нет No	ПР1 CR1	908	Жив, ремиссия Alive, remission
26	13	ПТКЛ PTCL	Рец Rel	NHL-BFM-90, CHOP	Нет No	ПР2 CR2	676	Умер, прогрессия Died, progression
27	14	АККЛ ALCL	Рец Rel	NHL-BFM-95, ICE №1	Да Yes	ЧР2 PR2	1457	Жив, прогрессия Alive, progression
28	17	ПМВККЛ PMBCL	Реф Ref	B-NHL M 2010, R-ICE	Нет No	ПР2 CR2	841	Жив, ремиссия Alive, remission
29	16	ЛБ LB	Реф Ref	BFM NHL 2004, R-ICE	Нет No	ПР1 CR1	2237	Жив, ремиссия Alive, remission
30	4	ЛБ LB	Реф Ref	B-NHL M 2010, R-ICE	Да Yes	ЧР1 PR1	1326	Жив, ремиссия Alive, remission
31	13	ЛЛ LL	Реф Ref	ALL-BFM 2002, Hyper-CVAD	Да Yes	Стабилизация Stable disease	561	Умер, прогрессия Died, progression

Примечание. реф – рефрактерное течение; рец – рецидивирующее течение.

Note. ref – refractory disease; rel – relapse; CR1 – complete remission 1; CR2 – complete remission 2; PR1 – partial remission 1; PR2 – partial remission 2.

у 9 (29%) и вторая ЧР (ЧР2) – у 5 (16%). Пациентам в ПР1 ауто-ТГСК проведена вследствие сложности с достижением ремиссии из-за рефрактерного течения НХЛ. Пациентов с ПМВККЛ и остаточной метаболически активной опухолью (Deuaville 4–5 по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией) расценивали как больных в ЧР. Иммунотерапию или таргетную терапию до ауто-ТГСК проводили у большинства пациентов ($n = 25$, 80%). Использовали следующие препараты: ритуксимаб ($n = 20$, 65%), брентуксимаб ведотин ($n = 6$, 19%), ниволумаб ($n = 3$, 10%), кризотиниб ($n = 2$, 6%).

Источником трансплантата были периферические гемопоэтические стволовые клетки ($n = 19$, 61%) и костный мозг ($n = 12$, 39%). Медиана CD34⁺/кг составила 3,85 (2–7,6). В качестве режима кондиционирования применяли ВЕАМ ($n = 13$, 42%) и ВеЕАМ ($n = 18$, 58%). Оба режима состояли из этопозида 200 мг/м²/сут с Д5 по Д2, цитарабина 400 мг/м²/сут с Д5 по Д2, мелфалана 140 мг/м²/сут на Д1. Схемы отличались использованием кармустина 300 мг/м²/сут на Д6 в случае ВЕАМ или бендамустина 160 мг/м²/сут на Д7 и Д6 при ВеЕАМ. Токсичность высокодозной ПХТ с ауто-ТГСК оценивали на основании критериев СТСАЕ (общая терминология критериев побочных эффектов).

Статистический анализ осуществляли с помощью программы EZR (Easy R). Для расчета ОВ и БСВ использовали метод Каплана–Майера. Событием при расчете БСВ являлись смерть, рецидив или прогрессия основного заболевания. Влияние различных факторов на выживаемость исследовалось с помощью регрессии Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов отмечали временную трехростковую цитопению IV степени. Мукозит III–IV степени зарегистрирован у 10 (30%) пациентов и инфекционные осложнения III–IV степени – у 3 (10%) детей. Трансплантационной летальности зарегистрировано не было. За время наблюдения 6 (19%) больных умерли из-за прогрессии основного заболевания.

При медиане наблюдения 888 (66–3375) дней 5-летняя ОВ и БСВ составили 70% (95% доверительный интервал (ДИ) 43–86) и 62% (95% ДИ 41–80) соответственно (рисунки 1).

Кумулятивная частота рецидива составила 38% (95% ДИ 20–58) (рисунки 2). Восстановление уровня нейтрофилов ($> 0,5$ тыс. в 1 мкл) происходило с медианой 14 (8–29) дней, восстановление тромбоцитов (> 20 тыс. в 1 мкл) с медианой 20 (12–42) дней. В случае развития рецидива или прогрессирования

после ауто-ТГСК ($n = 10$) достижение длительной ремиссии наблюдали после проведения алло-ТГСК у 4 пациентов с ПТКЛ (из них 3 с АККЛ).

При однофакторном анализе факторов, потенциально способных оказать влияние на прогноз, только применение таргетной или иммунотерапии было связано с лучшей ОВ ($p = 0,013$). Остальные факторы не влияли на ОВ (таблица 3). В то же время при однофакторном анализе наличие повторной биопсии для подтверждения Р-Р НХЛ, не В-НХЛ, рецидивирующее течение и схемы второй линии терапии, отличные от ICE, были ассоциированы с более низкой БСВ (таблица 4). Но при многофакторном анализе ни один из вышеперечисленных факторов статистически значимо не оказывал влияния на БСВ (таблица 5). Тем не менее наличие морфологически верифицированного после повторной биопсии диагноза Р-Р НХЛ продемонстрировало наиболее близкие к статистически значимым различиям значения ($p = 0,07$).

Рисунок 1
ОВ и БСВ детей с Р-Р НХЛ после ауто-ТГСК

Figure 1
OS and EFS in children with R/R NHL after auto-HSCT

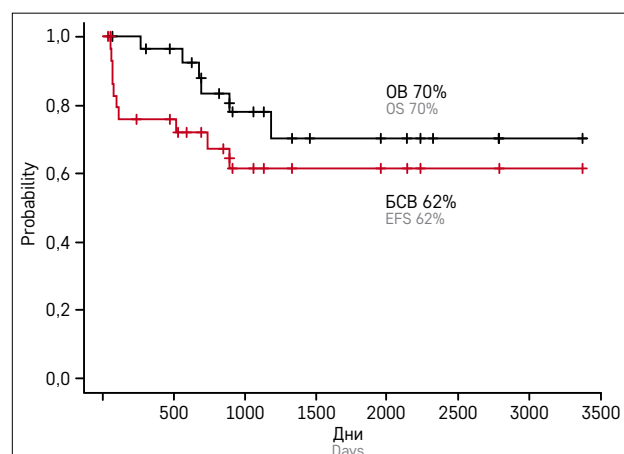
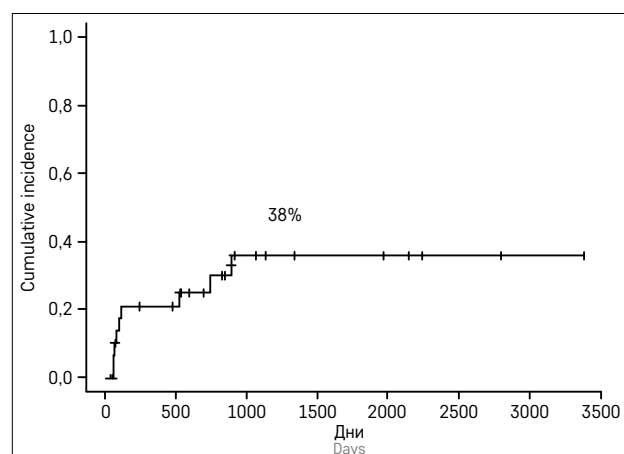


Рисунок 2
Кумулятивная частота развития рецидива/прогрессирования у детей с Р-Р НХЛ после ауто-ТГСК

Figure 2
The cumulative incidence of relapse/progression in children with R/R NHL after auto-HSCT



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ауто-ТГСК при НХЛ применяют в мире с 70-х годов прошлого века, и накопленный опыт позволяет считать этот метод «золотым стандартом» лечения детей с Р-Р НХЛ [17, 21]. Отсутствие в настоящий момент достаточно эффективной терапии второй линии при Р-Р НХЛ придает особую важность терапии первой линии, так как в случае возникновения рецидива или рефрактерности вылечить пациента очень сложно. В обсуждаемой работе у большинства детей ($n = 27$, 87%) в качестве терапии первой линии использовались протоколы лечения на основе принципов группы BFM, что позволяет первую линию терапии признать адекватной. Используемые схемы терапии второй линии имеют приблизительно одинаковую невысокую эффективность, составляющую около 30–40% [22]. Одной из наиболее популярных схем второй линии терапии является R-ICE, также могут применяться режимы CYVE (циклофосфамид этопозид), R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатин), VENOMID (виндезин, митоксантрон, метилпреднизолон, ифосфамид), ICN (ифосфамид, карбоплатин и митоксантрон) и др. [16]. В обсуждаемой работе в качестве второй линии терапии преимущественно применяли схему R-ICE ($n = 18$, 58%). Вероятно, имеет значение, какую схему терапии использовать в качестве второй линии перед ауто-ТГСК. Так, известно, что применение протокола DECAL (дексаметазон, этопозид, цисплатин, цитарабин, L-аспаргиназа) не приводит к улучшению прогноза после ауто-ТГСК [23]. Вполне возможно, что

Таблица 3
Влияние различных факторов на ОВ (однофакторный анализ)

Table 3
The influence of various factors on OS (univariate analysis)

Фактор Factor	HR	Нижний 95% ДИ Lower 95% CI	Верхний 95% ДИ Upper 95% CI	p
Пол Gender	0,89	0,16	4,9	0,89
Другие НХЛ против В-НХЛ Other NHLs vs B-NHL	2,4	0,5	13	0,28
Отсутствие повторной биопсии No second biopsy	0,19	0,02	1,9	1,19
Отсутствие иммуно-/таргетной терапии No immuno-/targeted therapy	9,6	1,6	58	0,013
Количество линий терапии Number of lines of therapy	0,7	0,12	3,9	0,7
ПР против ЧР CR vs PR	0,46	0,08	2,8	0,4
Ремиссия 2 против ремиссии 1 Remission 2 vs remission 1	5	0,56	46	0,16
Рефрактерность против рецидива Refractory vs relapsed	0,27	0,05	1,5	0,14
Другие схемы против ICE Other regimens vs ICE	2,7	0,5	3,5	0,2

современные способы иммунотерапии и таргетной терапии способны изменить ситуацию в этой области, однако отсутствие понимания об их оптимальном применении и низкая доступность (зачастую только в рамках клинических исследований) не позволяют пока говорить о переломе в судьбе детей с Р-Р НХЛ, за исключением АККЛ. Тем не менее по полученным в нашей работе данным можно заключить, что использование таргетной или иммунотерапии ассоциировано со статистически значимым повышением ОВ ($p = 0,013$). Это связано как с более качественной ремиссией перед ауто-ТГСК, так и с наличием эффективного лечения для части пациентов (главным образом при АККЛ) в случае рецидива после ауто-ТГСК. Достигнутые в представленной работе у детей с Р-Р НХЛ после ауто-ТГСК долгосрочные ОВ (70%) и БСВ (62%) сопоставимы или даже несколько превосходят полученные ранее данные (таблица 1). Любопытно, что уже в 80-х годах

Таблица 4
Влияние различных факторов на БСВ (однофакторный анализ)

Table 4
The influence of various factors on EFS (univariate analysis)

Фактор Factor	HR	Нижний 95% ДИ Lower 95% CI	Верхний 95% ДИ Upper 95% CI	p
Пол Gender	0,97	0,25	3,7	0,97
Другие НХЛ против В-НХЛ Other NHLs vs B-NHL	8,2	2,1	32	0,003
Отсутствие повторной биопсии No second biopsy	0,06	0,007	0,48	0,009
Отсутствие иммуно-/таргетной терапии No immuno-/targeted therapy	1,6	0,42	6,4	0,4
Количество линий терапии Number of lines of therapy	1,2	0,5	2,8	0,6
ПР против ЧР CR vs PR	0,7	0,2	2,9	0,6
Ремиссия 2 против ремиссии 1 Remission 2 vs remission 1	1,2	0,5	2,8	0,6
Резистентность против рецидива Refractory vs relapsed	0,2	0,05	0,8	0,02
Другие схемы против ICE Other regimens vs ICE	4,7	1,2	17,5	0,02

Таблица 5
Влияние различных факторов на БСВ (многофакторный анализ)

Table 5
The influence of various factors on EFS (multivariate analysis)

Фактор Factor	HR	Нижний 95% ДИ Lower 95% CI	Верхний 95% ДИ Upper 95% CI	p
Другие НХЛ против В-НХЛ Other NHLs vs B-NHL	1,9	0,35	10,1	0,45
Отсутствие повторной биопсии No second biopsy	0,09	0,007	1,1	0,07
Резистентность против рецидива Refractory vs relapsed	0,9	0,2	4,4	0,92
ICE против других схем ICE vs other regimens	0,09	0,07	1,2	0,9

прошлого века исследователи ясно осознавали, что возможности химиотерапии при Р-Р НХЛ исчерпаны, и связывали дальнейшие успехи именно с таргетной и иммунотерапией [8].

Существует точка зрения, что ауто-ТГСК при Р-Р ДВККЛ может быть эффективна не только во второй, но и в третьей линии терапии при условии достижения ремиссии [24]. Эти результаты могут быть основанием для попыток проведения дальнейшей терапии при В-зрелоклеточных лимфомах, по крайней мере при ДВККЛ и ПМВККЛ, в случае неэффективности второй линии. Возможно, что и количество предшествующих линий терапии, несмотря на общепризнанную значимость, может не оказывать принципиального влияния на прогноз при определенных условиях. Так, даже значительно предлеченные пациенты могут выиграть от проведения ауто-ТГСК в случае достижения ремиссии [25].

По данным Центра международных исследований трансплантации крови и костного мозга, у детей ауто-ТГСК предпочтительнее использовать при В-зрелоклеточных лимфомах, в то время как при ЛЛ и, возможно, при АККЛ более обоснованным является применение алло-ТГСК [14, 18]. Вероятно, при В-НХЛ у детей реакция «трансплантат против опухоли» либо отсутствует, либо достаточно слабая. Преимуществом алло-ТГСК также является отсутствие в трансплантате опухолевых клеток. В то же время более низкая трансплантационная летальность является сильным аргументом в пользу ауто-ТГСК.

Место трансплантации при часто встречающихся лимфомах у детей определено, что нельзя сказать про более редкие нозологические варианты. И здесь приходится полностью полагаться на опыт, накопленный в лечении взрослых больных. К сожалению, применение ауто-ТГСК при Р-Р ПТКЛ позволяет вылечить лишь треть пациентов, а значит, остро необходимы другие подходы в терапии. Возможно, алло-ТГСК, таргетная и иммунотерапия способны улучшить прогноз этой группы больных [26].

Проведение ауто-ТГСК у пациентов с Р-Р ПМВККЛ в случае достижения ПР1 или ПР2 сопряжено с относительно благоприятным прогнозом и высокой долгосрочной БСВ у взрослых [27]. Вероятно, что и дети с Р-Р ПМВККЛ также будут иметь лучший прогноз по сравнению с другими В-НХЛ. Оптимальный подход к ведению детей с ПМВККЛ и наличием остаточного метаболического образования по завершении программной ПХТ не определен. Так, пациенты с остаточными массами, градуированными в 4 балла по шкале Deauville по результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, большей частью уже находятся в ПР. В то же время при оценке по шкале Deauville 5 баллов у значительного числа будет сохраняться жизнеспособность

собная опухолевая ткань [28]. В связи с этой неопределенностью мы включали пациентов с ПМВККЛ и метаболически активной остаточной опухолью в группу первично рефрактерных и выполняли ауто-ТГСК. Так как среди этих пациентов, возможно, уже были излеченные, то это могло повлиять на конечные показатели ОВ. Почти треть больных в исследовании страдали ПМВККЛ, и это одна из возможных причин более высокой долгосрочной ОВ и БСВ по сравнению с ранее опубликованными данными. Также на показатели выживаемости могло повлиять наличие 6 пациентов с Р-Р АККЛ, имеющих более благоприятный прогноз, активное использование таргетной и иммунотерапии и, вероятно, отсутствие морфологического подтверждения Р-Р НХЛ ("second look") у части больных ($n = 20$, 65%), что не исключает возможное включение в работу ряда излеченных пациентов. Последний фактор был очень близок к статистической значимости при многофакторном анализе ($p = 0,07$). Исследований, посвященных роли повторной биопсии у детей с Р-Р НХЛ, очень мало, и этот вопрос на сегодня остается открытым. В одной из последних работ М. Саи склоняется к необходимости проведения повторной биопсии в сомнительных случаях В-НХЛ у детей [29]. В соответствии с международными рекомендациями также желательно проведение биопсии в случае метаболически активного остаточного образования после окончания программной терапии, но эти рекомендации разработаны для взрослых [30]. По данным литературы, до настоящего времени нет четких рекомендаций о необходимости гистологического подтверждения Р-Р НХЛ у детей. В целом большинство авторов одновременно используют как морфологические, так и только визуализационные методы верификации наличия активной опухолевой ткани, не делая из первого абсолютно необходимой опции [8, 13, 23]. Мы согласны, что необходимо стремиться к морфологическому подтверждению рецидива или рефрактерности, так как есть значимый риск гипердиагностики и, соответственно, избыточной терапии, если основываться только на данных методов визуализации. Тем не менее с учетом того, что у детей почти все НХЛ имеют агрессивное течение, даже короткое время, потраченное на организацию биопсии и последующую гистологическую верификацию, может привести к значимому увеличению опухолевой массы и существенно снизить потенциальную эффективность терапии второй линии. Поэтому в случае труднодоступных или малоразмерных подозрительных очагов, на наш взгляд, оптимальным при наличии убедительных изменений по данным методов визуализации является начало терапии второй линии. Особенно это справедливо для В-зрелоклеточных лимфом, в то время как для АККЛ или ЛЛ может быть выбрана

тактика динамического наблюдения за изменением размеров очагов и проведение биопсии при отчетливом увеличении. Также следует помнить, что выполнение морфологического исследования подозрительных очагов не всегда является гарантией правильного диагноза, так как биопсия может быть выполнена из неактивного участка или результаты неверно проанализированы морфологом вследствие терапевтического патоморфоза. Таким образом, только комплексная оценка всей имеющейся информации (визуализация, динамика, гистология) могут приблизить врача к истинному положению вещей, но и то с некоторой степенью вероятности, особенно если учесть цейтнот, существующий при агрессивных В-НХЛ. Лечащий врач сталкивается с ситуацией, когда он работает не с абсолютными, как в математике, величинами, а с вероятностями, а значит, имеется неизбежный, хоть и небольшой, риск ошибиться в сторону гипердиагностики или несвоевременной диагностики. Конечно, еще раз повторим, что в сомнительных случаях желательно проведение биопсии, чтобы свести риск ошибки к минимуму.

Общепризнанной является необходимость достижения ремиссии перед трансплантацией, поскольку проведение ауто-ТГСК при активной болезни неэффективно [6, 16]. В анализируемой работе подавляющее большинство пациентов (90%) к трансплантации подошло в ПР или ЧР, что также обусловило высокие результаты.

Отсутствие рандомизированных исследований при детских Р-Р НХЛ с использованием ауто-ТГСК не превращает эту область в недоступную для изучения. Представляется, что роль данного вида работ для поиска медицинской истины несколько преувеличена, особенно с учетом возможных ошибок в дизайне, а также в связи с быстрым развитием методов таргетной и иммунотерапии, значительно изменяющих терапевтический ландшафт. Высокие показатели выживаемости вполне могут быть достаточным основанием для подтверждения эффективности метода даже в отсутствие возможности проведения рандомизированных исследований.

Использование ритуксимаба при В-зрелоклеточных опухолях стало общепринятым в детской практике [31, 32]. Брентуксимаб ведолин широко используется для лечения Р-Р CD30-позитивных лимфопролиферативных заболеваний, в первую очередь лимфомы Ходжкина и АККЛ [33, 34]. Ингибиторы иммунных контрольных точек также продемонстрировали эффективность при определенных типах НХЛ у детей, главным образом ПМВККЛ [35, 36]. Использование ингибиторов киназы анапластической лимфомы позволяет добиваться очередной ремиссии у пациентов с Р-Р АККЛ [37, 38]. Очень перспективным является применение CAR-T-терапии

[3, 39]. Важность проведенной нами работы заключается в том, что значительная часть пациентов ($n = 25$, 80%) прошла через этап таргетной или иммунотерапии. Это позволило показать эффективность трансплантации при разных видах НХЛ у детей в так называемую эру иммунотерапии.

Применение тотального облучения тела (TOT) не имеет преимуществ перед использованием режимов кондиционирования на основе цитостатиков [13, 40]. С учетом того, что TOT сопряжено с большим количеством серьезных отдаленных осложнений, оптимальным у детей является отказ от его применения при НХЛ [41]. По данным Центра международных исследований трансплантации крови и костного мозга, режимы BEAM, CBV (циклофосфамид, этопозид, кармустин), TOT и BuCy (бусульфид, циклофосфамид) обладают одинаковой эффективностью при лечении НХЛ в отличие от лимфомы Ходжкина, где предпочтительнее использовать схему BEAM [42]. В нашей работе использовался либо классический режим BEAM, либо его модификация BeEAM. Ранее было показано, что обе схемы сопоставимы по эффективности и токсичности [43, 44]. BEAC (кармустин, этопозид, цитарабин) применяется с 80-х годов прошлого века, и его модификация BEAM является «золотым стандартом» в настоящее время. Строго говоря, режим BEAM не является миелоаблативным, и пациенты восстанавливают гемопоэз даже без ауто-ТГСК [45]. Но без поддержки гемопоэтическими стволовыми клетками период цитопении может быть длительным и способен привести к неприемлемым осложнениям.

Проведение ауто-ТГСК неизбежно связано с развитием таких осложнений, как мукозит, цитопения, фебрильная нейтропения и др. Эти побочные эффекты настолько хорошо известны, что многие авторы ограничиваются приведением данных по трансплантационной летальности. В нашей работе токсичность режимов кондиционирования была стандартной и не отличалась от опубликованных ранее результатов [44]. Трансплантационной летальности зарегистрировано не было.

Частота развития рецидива и прогрессирования после ауто-ТГСК была относительно высокой (38%) и сопоставима с данными других исследователей. Высокая частота развития рецидива или прогрессии остается нерешенной проблемой, несмотря на применение современных методов таргетной и иммунотерапии [15, 17].

Дальнейший прогресс в лечении детей с Р-Р НХЛ, на наш взгляд, будет связан с внедрением в широкую

клиническую практику уже разработанных инновационных индивидуализированных способов терапии, а также, возможно, с использованием тандемной ауто-ТГСК в этой неблагоприятной группе пациентов. По мере углубления понимания молекулярно-биологических механизмов развития лимфом, а также, что не исключено, открытия принципиально новых вариантов лимфопролиферативных заболеваний, на основании этих знаний удастся добиться более эффективных подходов к терапии.

Представляется, что особенностью работы является большое число трансплантированных детей с Р-Р ПМВКЛЛ. Вероятно, на сегодняшний день это одно из самых крупных исследований по числу детей с НХЛ, перенесших ауто-ТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ауто-ТГСК является эффективным и относительно безопасным методом лечения детей с Р-Р НХЛ, позволяющим добиться излечения у значительной части пациентов. Использование таргетной или иммунотерапии улучшает прогноз трансплантированных пациентов. Для подтверждения Р-Р НХЛ желательна проведение повторной биопсии.

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>

Yudintseva O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9501-9860>

Sviridova U.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3014-3777>

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

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

Babenko E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1959-9063>

Estrina M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1259-8885>

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

- Sandlund J.T., Downing J.R., Crist W.M. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334 (19): 1238–48.
- 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.
- Moleti M.L., Testi A.M., Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2020; 189 (5): 826–43.
- Woessmann W. How to treat children and adolescents with relapsed non-Hodgkin lymphoma? *Hematol Oncol* 2013; 31 (Suppl 1): 64–8.
- Казанцев И.В., Лепик К.В., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С. Современные возможности иммунотерапии злокачественных заболеваний у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99 (4): 8–17.
- Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A., Somers R., Van der Lelie H., Bron D., et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333 (23): 1540–5.
- Stiff P. What is the role of autologous transplant for lymphoma in the current era? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015: 74–81.
- Anoop P., Sankpal S., Stiller C., Tewari S., Lancaster D.L., Khabra K., et al. Outcome of childhood relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53 (10): 1882–8.
- Loiseau H.A., Hartmann O., Valteau D., McDowell H., Brugières L., Vassal G., et al. High-dose chemotherapy containing busulfan followed by bone marrow transplantation in 24 children with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8 (6): 465–72.
- Philip T., Hartmann O., Pinkerton R., Zucker J.M., Gentet J.C., Lamagnere J.P., et al. Curability of relapsed childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma after intensive first line therapy: a report from the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *Blood* 1993; 81 (8): 2003–6.
- Ladenstein R., Pearce R., Hartmann O., Patte C., Goldstone T., Philip T. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: a report from the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. *Blood* 1997; 90 (8): 2921–30.
- Kewalramani T., Zelenetz A.D., Teruya-Feldstein J., Hamlin P., Yahalom J., Horwitz S., et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 134: 202–7.
- Won S.C., Han J.W., Kwon S.Y., Shin H.Y., Ahn H.S., Hwang T.J., 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 (11): 787–94.
- Gross T.G., Hale G.A., He W., Camitta 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.
- Giulino-Roth L., Ricafort R., Kernan N.A., Small T.N., Trippett T.M., Steiner P.G., et al. Ten-year follow-up of pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma treated with allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (12): 2018–24.
- Jourdain A., Auperin A., Minard-Colin V., Aladjidi N., Zsiros J., Coze C., et al. Outcome and prognostic factors of relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukaemia treated in 3 consecutive prospective lymphomas malins B protocols. *Study of the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. Haematologica* 2015; 100: 810–7.
- Fujita N., Kobayashi R., Atsuta Y., Iwasaki F., Suzumiya J., Sasahara Y., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol* 2019; 109 (4): 483–90.
- Knörr F., Brugières L., Pilon M., Zimmermann M., Ruf S., Attarbaschi A., et al. European Inter-Group for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Stem Cell Transplantation and Vinblastine Monotherapy for Relapsed Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of the International, Prospective ALCL-Relapse Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (34): 3999–4009.
- 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.
- 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.
- Appelbaum F.R., Deisseroth A.B., Graw Jr R.G., Herzig G.P., Levine A.S., Magrath I.T., et al. Prolonged complete remission following high dose chemotherapy of Burkitt's lymphoma in relapse. *Cancer* 1978; 41: 1059–63.
- Валиев Т.Т. Клиническая характеристика и результаты терапии рецидивов/рефрактерных форм неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. *Онкогематология* 2018; 13 (2): 21–31.
- Kobrinisky N.L., Spoto R., Shah N.R., Anderson J.R., DeLaat C., Morse M., et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG5912. *J Clin Oncol* 2001; 19 (9): 2390–6.
- Van Den Neste E., Schmitz N., Mounier N., Gill D., Linch D., Trneny M., et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (1): 51–7. DOI:10.1038/bmt.2015.213
- Colita A., Colita A., Bumbea H., Croitoru A., Orban C., Lipan L.E., et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. *Front Oncol* 2019; 9: 892.
- Lepik E.E., Kozlov A.V., Borzenkova E.S., Zalyalov Y.R., Lepik K.V., Kondakova E.V., et al. Treatment options for T-cell lymphomas: a single-center study. *Cell Ther Transplant* 2020; 9 (1): 28–37.
- Avivi I., Boumendil A., Finel H., Nagler A., de Sousa A.B., Santasusana J.M.R., et al. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma: long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53 (8): 1001–9.
- Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 2018; 132 (8): 782–90.
- Cai M., Wang T., Pan C., Gao Y., Zhou M., Hu W., et al. Investigating the potential benefit of second biopsy of residual mass

- in pediatric mature B cell non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2019; 36 (2): 113–21.
30. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglou L., Meignan M., Hutchings M., Müller S.P., et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3048–58.
 31. Maschan A., Myakova N., Aleinikova O., Abugova Y., Ponomareva N., Belogurova M., et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belarusian multicentre study B-NHL-2010M. *Br J Haematol* 2019; 186 (3): 477–83.
 32. Osumi T., Mori T., Fujita N., Saito A.M., Nakazawa A., Tsurusawa M., et al. Relapsed/refractory Pediatric B-cell non-Hodgkin Lymphoma Treated With Rituximab Combination Therapy: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (10): 1794–9.
 33. Cole P.D., McCarten K.M., Pei Q., Spira M., Metzger M.L., Drachtman R.A., et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (9): 1229–38.
 34. Мякова Н.В., Евстратов Д.А., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М., Пшонкин А.В., Литвинов Д.В. Применение брентуксимаба ведотина у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой – обзор литературы и собственные наблюдения. *Онкогематология* 2016; 11 (2): 8–14.
 35. Davis K.L., Fox E., Merchant M.S., Reid J.M., Kudgus R.A., Liu X., et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVIL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (4): 541–50.
 36. Козлов А.В., Казанцев И.В., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Геворгян А.Г., Лепик К.В. и др. Использование ингибиторов контрольных точек у детей с неходжкинскими лимфомами. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (2): 112–20.
 37. Mosse Y.P., Voss S.D., Lim M.S., Rolland D., Minard C.G., Fox E., et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (28): 3215–21.
 38. Шелихова Л.Н., Фоминых В.В., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Масчан М.А. и др. Применение кризотиниба при рефрактерных формах ALK-позитивных лимфом. *Терапевтический архив* 2017; 89 (7): 51–6.
 39. Калинин Р.С., Петухов А.В., Кнопpe В.Д., Масчан М.А., Степанов А.В., Габибов А.Г. Молекулярные подходы к безопасной и контролируемой Т-клеточной терапии. *Acta Naturae (русскаяязычная версия)* 2018; 2 (37): 17–25.
 40. Gustavsson A., Osterman B., Cavalin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003; 42: 605–19.
 41. Linsenmeier C., Thoennessen D., Negretti L., Bourquin J.P., Steller T., Lütolf U.M., et al. Total body irradiation (TBI) in pediatric patients. A single-center experience after 30 years of low-dose rate irradiation. *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (11): 614–20.
 42. Chen Y.-B., Lane A.A., Logan B.R., Zhu X., Akpek G., Aljurf M.D., et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (6): 1046–53.
 43. Robinson S.P., Boumendil A., Finel H., Dreger P., Sureda A., Hermine O., et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53 (12): 1553–9.
 44. Frankiewicz A., Saduś-Wojciechowska M., Najda J., Czerw T., Mendrek W., Sobczyk-Kruszelnicka M., et al. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. *Contemp Oncol (Pozn)* 2018; 22 (2): 113–7.
 45. Laporte J.P., Fouillard L., Douay L., Eugene-Jolchine I., Isnard F., Stachowiak J., et al. GM-CSF instead of autologous bone-marrow transplantation after the BEAM regimen. *Lancet* 1991; 338 (8767): 601–2.