

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-53-61

Терапия злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями с дефектами репарации ДНК

Л.Х. Андержанова, Ю.А. Родина, А.А. Мухина, Ю.Г. Аbugова, Д.С. Абрамов, М.Ю. Алексенко, Л.А. Вавилова, Ю.Ю. Дьяконова, Д.А. Евстратов, Е.В. Райкина, В.В. Фоминых, А.Ю. Щербина, Е.В. Дерипапа, Н.В. Мякова

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

Синдром Ниймеген (СН) и синдром атаксии-телеангиэктазии (АТ; синдром Луи-Бар) относятся к первичным иммунодефицитным состояниям (ПИДС), которые характеризуются нарушением репарации ДНК и хромосомной нестабильностью, приводящими к предрасположенности к различным онкологическим заболеваниям. В данном ретроспективном исследовании описаны особенности течения и терапии 28 случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у 14 пациентов с АТ и у 10 пациентов с СН, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 01.01.2007 по 31.12.2022. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Среди 14 пациентов с АТ выявлено 16 случаев онкологических заболеваний: 3 случая Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), 2 – В-клеточного ОЛЛ, 6 – зрелых В-клеточных неходжкинских лимфом (В-НХЛ), 2 – лимфомы Ходжкина (ЛХ), 1 – НК/Т-клеточной лимфомы, 1 – Т-лимфобластной лимфомы, 1 – медуллобластомы. Среди 10 пациентов с СН выявлено всего 12 случаев ЗНО: 6 – диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), 1 – ЛХ, 2 – периферической Т-клеточной лимфомы, 2 – Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, 1 – эпителиоидной рабдомиосаркомы. Среди всех ЗНО преобладали зрелые В-НХЛ – 42%, из них чаще всего встречалась ДВККЛ – 91%. Среди всех ПИДС отмечено 4 случая развития второй опухоли: 2 случая у пациентов с АТ, 2 – у пациентов с СН. Диагноз ПИДС до начала терапии ЗНО был заподозрен или подтвержден в 62% случаев у пациентов с АТ, в 100% случаев у пациентов с СН. Терапия проводилась согласно протоколам по нозологическим формам с модификациями доз химиопрепаратов. Среди пациентов с АТ редукция доз химиопрепаратов проводилась в 93% случаев, среди СН – в 80% случаев. Уровень достижения ремиссии был достаточно высоким: пациенты с АТ – 81%, пациенты с СН – 58%. По нашим данным, использование схем терапии с редуцированными дозами химиопрепаратов позволяют получить удовлетворительный профиль токсичности без снижения общей эффективности лечения.

Ключевые слова: дети, иммунодефицит, злокачественные новообразования, синдром атаксии-телеангиэктазии, синдром Ниймеген, лимфома, лейкоз

Андержанова Л.Х. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 53–61. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-53-61

Treatment of lymphoid malignancies in patients with primary immunodeficiencies associated with DNA repair defects

L.Kh. Anderzhanova, Yu.A. Rodina, A.A. Mukhina, Yu.G. Abugova, D.S. Abramov, M.Yu. Aleksenko, L.A. Vavilova, Yu.Yu. Dyakonova, D.A. Evstratov, E.V. Raykina, V.V. Fominykh, A.Y. Shcherbina, E.V. Deripapa, N.V. Myakova

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

Nijmegen breakage syndrome (NBS) and ataxia-telangiectasia (AT; Louis-Bar syndrome) are primary immunodeficiencies (PID) associated with chromosome instability and DNA repair defects that predispose individuals to an increased risk of various malignancies. In our study, we retrospectively analyzed clinical characteristics and outcomes of 28 cancer cases in 14 patients with AT and 10 patients with NBS who had been treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology between January 2007 and December 2022. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The most common type of malignancy was mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) (42%), with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) accounting for 91% of all B-NHL cases. Other cases included T-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) ($n = 3$), B-cell ALL ($n = 2$), Hodgkin lymphoma ($n = 3$), NK/T-cell lymphoma ($n = 1$), T-cell lymphoblastic lymphoma ($n = 1$), peripheral T-cell lymphoma ($n = 2$), medulloblastoma ($n = 1$) epithelioid rhabdomyosarcoma ($n = 1$), T-cell prolymphocytic leukemia ($n = 2$). A total of 4 patients were diagnosed with second malignancies (2 children with AT and 2 children with NBS). The diagnosis of PID was suspected or confirmed before the initiation of cancer therapy in 62% of AT patients and in 100% of NBS patients. Treatment was given in accordance with standard protocols with chemotherapy dose modifications. A total of 93% of patients with AT and 80% of patients with NBS required dose reduction. The level of response was quite high: 81% of patients with AT and 58% of patients with NBS achieved complete remission. According to our data, the use of reduced-dose chemotherapy regimens helps to achieve an acceptable toxicity profile without reducing the overall effectiveness of treatment.

Key words: children, immunodeficiency, malignant neoplasms, ataxia-telangiectasia syndrome, Nijmegen breakage syndrome, lymphoma, leukemia

Anderzhanova L.Kh. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 53–61. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-53-61

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии
2023 | Том 22 | № 1 | 53–61

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.01.2023
Принята к печати 28.02.2023

Контактная информация:

Андержанова Лилия Халитовна,
врач-гематолог отделения онкогематологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: anderliliya@gmail.com

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 31.01.2023
Accepted 28.02.2023

Correspondence:

Lilia Kh. Anderzhanova,
a hematologist at the Oncohematology
Department of the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: anderliliya@gmail.com

Иммунодефицит с атаксией-телеангиэктазией (АТ) и синдром Ниймеген (СН) относятся к комбинированным первичным иммунодефицитным состояниям (ПИДС) с аутосомно-рецессивным типом наследования и характеризуются нарушением репарации ДНК и хромосомной нестабильностью (ХН) [1, 2]. Молекулярно-генетические особенности данных синдромов приводят к предрасположенности к развитию онкологических заболеваний не только в связи с наличием Т-клеточных дефектов, но и в связи с дефектами клеточного ответа на мутационные повреждения. Данные заболевания занимают лидирующую позицию по частоте развития злокачественных новообразований (ЗНО) среди всех видов ПИДС [3]. Общая частота опухолевых заболеваний при АТ составляет примерно 25%, при этом преобладающими являются лимфо-пролиферативные заболевания (ЛПЗ) [4–8]. Среди всех онкологических заболеваний у пациентов с АТ неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют около 40%, острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) – 20%, лимфомы Ходжкина (ЛХ) – 10%, остальные 30% приходятся на нелимфо-пролиферативные ЗНО [4, 9, 10]. У пациентов с АТ описаны случаи редко встречающегося в детской популяции Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза [11, 12].

Онкологическая заболеваемость при СН еще выше: более 40% пациентов с СН к 20 годам развивают ЗНО, в основном ЛПЗ [13, 14]. У детей с СН преобладают диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), Т-лимфобластные лимфомы (Т-ЛБЛ) [15–17]. Интересно, что для пациентов с АТ и СН нехарактерно развитие острого миелоидного лейкоза [6, 17].

Исторически считалось, что пациенты с дефектами репарации ДНК при развитии онкопатологии имеют плохой прогноз, во многом обусловленный развитием у них токсичности при проведении полихимиотерапии (ПХТ) и облучения в ходе лечения ЗНО [4]. В настоящее время единых подходов и протоколов терапии ЗНО у пациентов с дефектами репарации ДНК не существует. В данном исследовании мы проанализировали нашу серию случаев с оценкой эффективности и токсичности проводимой ПХТ у пациентов с СН и АТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное исследование было проведено на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, включало 14 пациентов с АТ и 10 пациентов с СН, которые наблюдались и полностью завершили терапию ЗНО в период с 01.01.2007 по 31.12.2022. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением

ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Диагноз соответствующего ПИДС был установлен на основании диагностических критериев Европейского общества по изучению иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies) и во всех случаях подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Диагноз лимфомы устанавливался на основании морфологического, гистологического и иммуногистохимического исследований субстрата. Стадирование зрелых В-клеточных лимфом, лимфобластных лимфом, NK/Т-клеточных лимфом, периферических Т-клеточных лимфом проводилось по системе Murphy (St. Jude Children's Research Hospital). Стадирование ЛХ и в некоторых случаях периферических Т-клеточных лимфом осуществлялось по системе Ann Arbor.

Определение стадии лимфомы проводилось по результатам инструментальных исследований. Диагноз острого лейкоза устанавливался путем цитологического и цитохимического исследований мазков костного мозга с морфологической оценкой согласно классификации FAB (French–American–British). Иммунофенотипирование бластных клеток в костном мозге проводилось методом проточной цитометрии.

Основой терапии зрелых В-НХЛ являлись модифицированные BFM-ориентированные протоколы: non-Hodgkin lymphoma Berlin–Frankfurt–Münster-95: ataxia-telangiectasia/Nijmegen breakage syndrome (NHL-BFM 95: AT/NBS), В-НХЛ 2010M. Пациенты с ЛХ получали терапию, основанную на исследованиях GPOH-HD-2002 (German Society of Pediatric Oncology and Hematology-Hodgkin's Disease) и EuroNet-phl-c1 (EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group). Пациенты с периферическими Т-клеточными лимфомами и Т-клеточным пролимфоцитарным лейкозом получали непрограммную терапию, так как стандарты лечения не разработаны. Терапия ОЛЛ проводилась на основании модифицированных протоколов Acute Lymphoblastic Leukemia Moscow–Berlin 2008 (ALL-MB 2008), ALL-MB 2015. Применялись редукции доз препаратов и интенсификация терапии при отсутствии ответа на нее. Во всех случаях ответ на терапию оценивали по стандартным критериям эффективности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 14 пациентов с АТ было выявлено 16 случаев онкологических заболеваний: 3 – Т-клеточных ОЛЛ, 2 – В-клеточных ОЛЛ, 6 – зрелых В-НХЛ, 2 – ЛХ, 1 – NK/Т-клеточной лимфомы, 1 – Т-ЛБЛ, 1 – медуллобластомы. У 1 пациента развилась вторая опухоль – В-НХЛ. Среди 10 пациентов с СН выявлено 12 случаев ЗНО: 6 – ДВККЛ, 1 – ЛХ, 2 – периферической Т-клеточной лимфомы, 2 – Т-клеточного

пролимфоцитарного лейкоза, 1 – эпителиоидной рабдомиосаркомы. Среди всех ЗНО в 2 группах пациентов преобладали зрелые В-НХЛ – 43% (12/28), из них чаще всего встречалась ДВККЛ – 91% (11/12) (таблица, рисунок 1). Соотношение мальчиков и девочек составило 1:1. Медиана возраста дебюта онкологического заболевания – 6,5 года (разброс от 1 до 13 лет). В большинстве случаев диагноз ПИДС был заподозрен или установлен до начала терапии ЗНО: в 62% (10/16) случаев у пациентов с АТ, в 100% (12/12) – у пациентов с СН. В 3 случаях диагноз ПИДС был заподозрен в связи с возникновением токсичности проводимой химиотерапии (ХТ) у пациентов с последующим диагнозом АТ (таблица). У всех наблюдавшихся пациентов с лимфомами были продвинутые стадии заболевания – III–IV (таблица). Отмечено 4 случая развития второй опухоли: 2/16 (13%) случаев у пациентов с АТ, 2/12 (17%) – у пациентов с СН (рисунок 2).

Среди пациентов с АТ редукция доз химиопрепаратов проводилась в 93% (14/15) известных случаев, среди СН – в 80% (8/10) известных случаев (таблица). Инициальная редукция доз среди пациентов с АТ проводилась в 53% (8/15) случаев, среди пациентов с СН – в 60% (6/10). Редукция в связи с возникшей токсичностью преобладала среди детей с АТ – 73% (11/15), у пациентов с СН она составила 50% (5/10) (рисунок 3). Одним и тем же пациентам могла проводиться как инициальная редукция доз химиопрепаратов, так и дополнительно – в связи с токсичностью проводимой терапии. Уровень достижения ремиссии был достаточно высоким как среди пациентов с АТ – 81% (13/16), так и среди пациентов с СН – 58% (7/12) (рисунок 4). Зафиксирован 1 случай рецидива ОЛЛ у пациента с АТ (рисунок 4А), среди пациентов с СН рецидивов ЗНО не было (рисунок 4Б). Летальность из-за прогрессии ЗНО составила 60% (3/5) у пациентов с АТ и 71% (5/7) – у пациентов с СН. В 1 случае наблюдалась летальность из-за посттерапевтических инфекционно-токсических осложнений и прогрессии лимфомы Беркитта (ЛБ) (таблица).

Терапия зрелых В-клеточных неходжкинских лимфом, ее токсичность и исходы у пациентов с синдромом Ниймеген

Среди пациентов с СН и зрелой В-НХЛ у 5 человек была диагностирована ДВККЛ. У 1 ребенка она развивалась повторно через 7 лет после достижения ремиссии первого случая. В терапии зрелых В-НХЛ использовались адаптированные стандартные блоки ХТ для зрелоклеточных В-клеточных лимфом с применением анти-CD20-моноклонального антитела ритуксимаб. Четверем пациентам с В-НХЛ проводилась модификация доз ХТ: инициальная редукция доз и редукция в связи с токсичностью. Дозировки

ХТ 1 пациента неизвестны. Всем больным диагноз СН был установлен или заподозрен до начала терапии лимфомы, что позволило заранее определить тактику лечения.

Модификации в терапии могли включать в себя редукцию доз метотрексата на 50% (0,5 г/м² вместо 1 г/м²) или его полную отмену, винкристина на треть или также отмену, алкилирующих агентов на 50% и более, производных подофиллотоксинов (этопозид), антрациклинов (даунорубин) на 50%. Пациенту с развившейся второй опухолью (ДВККЛ), учитывая рефрактерное течение и невозможность проведения интенсивных блоков ПХТ из-за высокого риска развития осложнений, выполнялась терапия блоком рецепторов PD1 – ниволумабом. У другого пациента в связи с отсутствием ответа на терапию применялся конъюгат анти-CD30-моноклонального антитела и монометилауристатина – брентуксимаба ведотина совместно с высокодозной ХТ (блок ICE) и ритуксимабом. У всех детей наблюдались инфекционные и токсические осложнения в межблоковый период: энтероколит, мукозит, пневмония, бронхит. У всех была достигнута ремиссия основного заболевания.

Терапия зрелых В-клеточных неходжкинских лимфом, ее токсичность и исходы у пациентов с атаксией-телеангиэктазией

Среди пациентов с АТ у 6 человек наблюдалось течение В-НХЛ: у 5 – ДВККЛ, у 1 – ЛБ. Применяемое лечение было идентичным терапии пациентов с СН со зрелой В-НХЛ.

Диагноз АТ до начала терапии лимфомы был установлен 5 пациентам. Одному ребенку диагноз лимфомы был установлен после окончания лечения медуллобластомы, а диагноз АТ – только на фоне возникших осложнений терапии лимфомы в возрасте 5 лет. Другому ребенку диагноз ПИДС был установлен тоже только после развития второй опухоли.

Четверем пациентам проводилась инициальная редукция доз ХТ, она была аналогичной пациентам с СН, также в некоторых случаях в терапии не использовался ифосфамид. Одному из них специфическая терапия была прервана в связи с эпизодом клинической смерти, но ремиссия заболевания была достигнута. Пациенту с АТ и ЛБ модификация доз ХТ проводилась ввиду тяжелых осложнений: развитие мукозита III–IV степени, тяжелого гастроэнтероколита, сепсиса, сопора, метотрексатового дерматита.

У 5 из 6 пациентов была достигнута ремиссия. Двое умерли от инфекционных осложнений, 1 – от прогрессии второй опухоли – лимфомы с присоединившимися инфекционно-токсическими осложнениями на фоне ХТ.

Таблица
Пациенты с ПИДС и лимфопролиферативными ЗНО

Table
Patients with primary immunodeficiencies and lymphoid malignancies

Случай ЗНО Case of ma- lig- nancy	Паци- ент Pa- tient	Пол Gender	Возраст постановки онколого- диагноза, годы Age at cancer diagnosis, years	Диагноз Diagnosis	Ста- дия Stage	Терапия Treatment	Редук- ция доз ПХТ chemo- therapy dose re- duction	Иници- альная редук- ция доз Initial dose re- duction	Редук- ция в связи с токсич- ностью Dose re- duction due to toxicity	Осложнения Complications	ТГСК HSCT	Исход Outcome	Воз- раст смер- ти Age at death	Причина смерти Cause of death
1					6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	1	Жен- ский Female	9	ДВККЛ DLBCL	IV	NHL-BFM 95: циторедукция – А (без метотрексата, винкристин 1 мг/м ² , циклофосфамид 100 мг/м ² , цитозар 75 мг/м ²) – В0.5 – А1 – СС – ICE – ICE – брентуксимаб ведотин NHL-BFM 95: cytoreduction – A (without methotrexate, vincristine 1 mg/m ² , cyclophosphamide 100 mg/m ² , Cytosar 75 mg/m ²) – B0.5 – A1 – CC – ICE – ICE – brentuximab vedotine	Да Yes	Да Yes	Нет No	ИБЛ, гемофагоцитар- ный синдром, энтеро- колит ILD, hemophagocytic syndrome, enterocolitis	Да Yes	Ремиссия, смерть Remission, death	9 лет 9 years	Посттранс- плантационные осложнения Post-transplant complications
2	2	Жен- ский Female	13	ДВККЛ DLBCL	III	NHL-BFM 95: циторедукция – А0 – В2 – А2 – В2 + ритуксимаб NHL-BFM 95: cytoreduction – A0 – B2 – A2 – B2 + rituximab	Да Yes	Да Yes	Нет No	Энтероколит, мукозит enterocolitis, mucositis	Да Yes	Ремиссия, смерть Remission, death	18 лет 18 years	Посттранс- плантационные осложнения Post-transplant complications
3	3	Муж- ской Male	6	Т-клеточный пролимфоци- тарный лейкоз T-cell prolymphocytic leukemia		Алемтузумаб, пентостатин Alemtuzumab, pentostatin	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Прогрессия, смерть Progression, death	7 лет 7 years	Прогрессия Progression
4	4	Жен- ский Female	7	ДВККЛ DLBCL	III	Непрограммная терапия: циторе- дукция – СНОР – А0 – В2 – СС – А2 – В2 Out-of-protocol treatment: cytoreduction – CHOP – A0 – B2 – CC – A2 – B2	Нет дан- ных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет No	Ремиссия, жив, отказ от ТГСК Remission, alive, refuse of HSCT	–	–
5	5	Муж- ской Male	5	Перифериче- ская Т-клеточ- ная лимфома Peripheral T-cell lymphoma	III	Непрограммная терапия: цито- редукция – СНОР(4) – А1 – роми- депсин – ПХТ (цисплатин, этопозид, гемцитабин) Out-of-protocol treatment: cytoreduction – CHOP(4) – A1 – romidepsin – chemotherapy (cisplatin, etoposide, gemcitabine)	Да Yes	Да Yes	Нет No	Мукозит, энтероколит, пневмония, бронхит Mucositis, enterocolitis	Нет No	Прогрессия, смерть Progression, death	Нет дан- ных No data	Прогрессия Progression
6	6	Жен- ский Female	4	Перифериче- ская Т-клеточ- ная лимфома Peripheral T-cell lymphoma	III	Непрограммная терапия: СНОР(5) – СОР – дексаметазон + метотрексат + пегаспаргасе 1000 Ед/м ² – АА – ВВ Out-of-protocol treatment: CHOP(5) – COP – dexamethasone + methotrexate + pegaspargase 1000 U/m ² – AA – BB	Да Yes	Нет No	Да Yes	ЗБВ-виремия, эрозив- ный эзофагит, синко- пальное состояние, пневмония, грибовый синусит, тромбоз под- вздошной вены EBV viremia, erosive esophagitis, syncope condition, pneumonia, fungal sinusitis, iliac vein thrombosis	Да Yes	Прогрессия, смерть Progression, death	5 лет 5 years	Прогрессия Progression

Рисунок 1
Характеристика ЗНО среди пациентов с СН и пациентов с АТ

Figure 1
Types of malignant diseases in the patients with Nijmegen breakage syndrome (NBS) and ataxia-telangiectasia (AT)

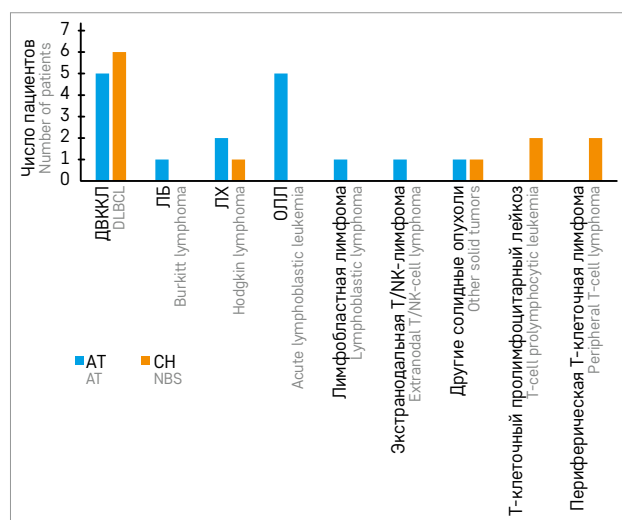
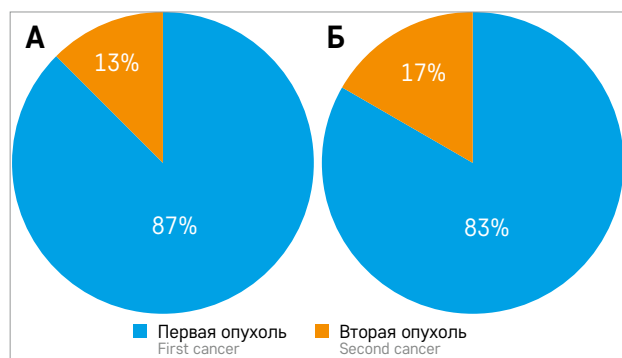


Рисунок 2
Частота первых и вторых опухолей у пациентов с АТ (А) и СН (Б)

Figure 2
The incidence of the first and second cancers in the patients with AT (A) and NBS (B)



Терапия НК/Т-клеточной лимфомы, ее токсичность и исходы у пациентки с атаксией-телеангиэктазией

У 1 пациентки с АТ в возрасте 10 лет была диагностирована НК/Т-клеточная лимфома III стадии с массивным поражением подкожной жировой клетчатки. Терапией выбора, исходя из данных литературы, стал блок DDGP (цисплатин, дексаметазон, гемцитабин, пэгаспаргаза). Дозы ХТ были редуцированы по токсической площади поверхности тела в связи с нутритивной недостаточностью. Лечение привело к выраженному нарастанию неврологического дефицита, развитию пневмонии, что потребовало преждевременной отмены ХТ и перехода на более щадящие режимы. Далее терапия была продолжена mTOR-ингибитором эверолимусом в монорежиме. Ремиссия не была достигнута, пациентка умерла от прогрессии лимфомы.

Рисунок 3
Редукция доз химиопрепаратов у пациентов с АТ и СН

Одним и тем же пациентам могла проводиться как инициальная редукция доз, так и дополнительно – в связи с токсичностью проводимой терапии

Figure 3
Chemotherapy dose reductions in the patients with AT and NBS

Some patients required both initial dose reduction and dose reduction due to toxicity of treatment

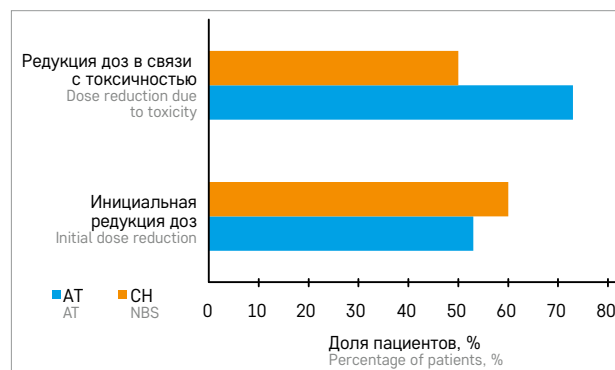
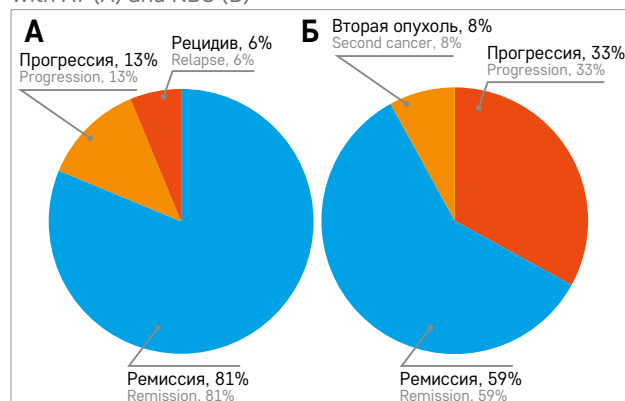


Рисунок 4
Ответ на терапию ЗНО у пациентов с АТ (А) и СН (Б)

Figure 4
Response to cancer treatment in the patients with AT (A) and NBS (B)



Терапия лимфомы Ходжкина, ее токсичность и исходы у пациентов с атаксией-телеангиэктазией и синдромом Ниймеген

Диагноз классической ЛХ был установлен 3 пациентам. Диагноз ПИДС во всех случаях был известен до начала противоопухолевой терапии. Лечение проводилось на базе стандартного протокола для ЛХ: блоки ПХТ ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, адриамицин) и COPDAC (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин). Пациентам в каждом блоке инициально проводилась редукция доз ХТ: винкристина на 30% или полная отмена, циклофосфамида на 30%, этопозид на 25%, адриамицина на 30%, дакарбазина на 50%. У 1 пациента с АТ в качестве компенсации редукции ХТ применялась терапия брентуксимабом ведотином. У 1 ребенка с СН отмечено развитие остеонекроза, в связи с чем терапия блоками была приостановлена и переключена на монотерапию.

чена на применение брентуксимаба ведотина. Ни в одном случае тяжелых инфекционных осложнений на фоне терапии не наблюдалось и у всех пациентов была достигнута ремиссия заболевания.

Терапия острого лейкоза, ее токсичность и исходы у пациентов с атаксией-телеангиэктазией и синдромом Ниймеген

Основой терапии ОЛЛ у пациентов с АТ являлись модифицированные протоколы ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Двум из 4 пациентов с ОЛЛ диагноз АТ был установлен после развития лейкоза. Этим пациентам терапия была начата в полной дозе и в последующем проводилась редукция доз в связи с токсичностью. Препараты, к которым применялась редукция доз: винкристин, метотрексат, 6-меркаптопурин, антрациклины. Все пациенты достигли ремиссии. Один пациент умер в связи с развитием сверххранного рецидива. У 2 детей с СН был диагностирован редко встречающийся в педиатрической практике острый пролимфоцитарный лейкоз. Терапия проводилась ингибитором аденозиндезаминазы – пентостатином и моноклональным антителом к CD52 – алемтузумабом, также в 1 случае применялся селективный ингибитор семейства Янус-киназа (JAK) – тофацитиниб. Ремиссии в обоих случаях достигнуть не удалось.

Терапия лимфобластной лимфомы, ее токсичность и исходы у пациента с атаксией-телеангиэктазией

Одному пациенту с Т-ЛБЛ III стадии диагноз АТ был установлен уже на фоне противоопухолевой терапии. Лечение включало в себя BFM-адаптированную терапию для лимфобластных лимфом (BFM-LMB). Модификация доз ХТ была связана с развитием выраженного неврологического дефицита и инфекционных осложнений, таких как пневмония, энтероколит. Была достигнута ремиссия заболевания.

Терапия периферической Т-клеточной лимфомы, ее токсичность и исходы у пациентов с синдромом Ниймеген

Отмечено 2 случая развития периферической Т-клеточной лимфомы среди пациентов с СН. Терапия начиналась без редукции доз блоком СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), далее в связи с прогрессией лимфомы потребовалось перейти на следующие линии терапии – блоки ХТ А1, АА, ВВ, ХТ в составе цисплатина, этопозиды, гемцитабина. Диагноз ПИДС был установлен до начала терапии лимфомы. В обоих случаях исход заболевания был неблагоприятным из-за прогрессии ЗНО.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на принадлежность СН и АТ к одной группе заболеваний – ПИДС с дефектом репарации ДНК – мы наблюдали гетерогенность форм ЗНО в 2 группах пациентов. В обеих группах преобладали ЛПЗ, среди них большую часть составляли ДВККЛ. Помимо ДВККЛ в группе пациентов с АТ преобладали ОЛЛ, в то время как в группе пациентов с СН в данном исследовании случаев ОЛЛ не встречалось. Также среди детей с СН выявлены редко встречающиеся в детской популяции Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз и периферическая Т-клеточная лимфома.

Проведение ХТ у пациентов с дефектами репарации ДНК и другими ПИДС сопряжено с высокими рисками развития жизнеугрожающих инфекционно-токсических осложнений. Осведомленность о характерных особенностях у таких пациентов позволяет при лечении ЗНО избегать рисков тяжелых осложнений. Выбор тактики противоопухолевой терапии зачастую осуществляется не только в зависимости от клинической ситуации и преморбидного статуса, но и вида ПИДС.

В литературе описаны общие подходы по модификации ХТ у этой группы пациентов. Германо-австрийская группа по терапии НХЛ предлагает в своих протоколах редуцировать дозы метотрексата, алкилирующих агентов и производных эпиподофиллотоксинов [18]. В связи с повышенной чувствительностью к радиационному воздействию и радиомиметикам в отношении пациентов с ХН ограничивают дозы излучения и не применяют данную группу препаратов (блеомицин) [19]. Пациентам с ХН рекомендовано ограничивать терапию ингибиторами топоизомеразы II (эпиподофиллотоксины, антрациклины), препятствующими фермент-опосредованному связыванию ДНК, что вызывает накопление разрывов двойной цепи [17]. По данным наших наблюдений, в большинстве случаев терапия зрелых НХЛ сопровождалась редукцией доз химиопрепаратов согласно вышеупомянутым рекомендациям. Также эффективным способом предотвратить химиоиндуцированную токсичность и достичь ремиссии у пациентов с ХН является применение таргетной терапии – моноклональных антител и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в режиме монотерапии или в сочетании с низкодозной ХТ [20–23]. В нашем исследовании, в частности, было продемонстрировано эффективное применение таких препаратов как ритуксимаб, брентуксимаб ведотин, ниволумаб, алемтузумаб.

На сегодняшний день нет общепринятых четких критериев и рекомендаций по терапии онкогематологических заболеваний у пациентов с ХН. Ввиду

орфанности данных нозологий в литературе редко встречаются работы по этой теме. Большинство опубликованных исследований были проведены с включением смешанных групп пациентов с АТ и СН. В 2011 г. проанализированы исходы терапии онкогематологических заболеваний у пациентов с СН ($n = 19$) и с АТ ($n = 19$). Выявлено, что редукция доз химиопрепаратов снижает токсичность терапии и не оказывает негативного влияния на исход заболевания. Применение риск-адаптированной терапии позволило достичь ремиссии более чем в 50% случаев [23]. В другом опубликованном исследовании, куда были включены пациенты только с СН, наоборот, показано, что частота возникновения тяжелой токсичности сопоставима между группой больных, которые получали менее 80% дозы препарата, и теми, кто получал более 80% дозы [17].

Большинство наших пациентов получали редуцированные дозы ХТ инициально или ввиду токсичности (АТ – 93%, СН – 80%). В данном исследовании невозможно сравнить эффективность терапии ЗНО с редукцией доз химиопрепаратов и без нее. Для сравнения разных подходов к терапии необходимо проведение рандомизированного проспективного исследования. По нашим результатам, пациентам с АТ чаще требовалась редукция доз ХТ (73%) в связи с возникшей токсичностью в отличие от пациентов с СН (50%). Прослеживается, что переносимость ХТ у пациентов с СН лучше, чем у пациентов с АТ. Практически все больные получали заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином, что, вероятнее всего, позволило избежать развития тяжелых инфекционно-токсических осложнений.

В нашем исследовании уровень ремиссии высокий как среди детей с синдромом АТ – 81%, так и среди пациентов с СН – 58%. Возможно, различия в значениях ремиссии у пациентов связаны с гетерогенностью ЗНО в этих группах. Среди ДВККЛ во всех случаях была достигнута ремиссия – как у пациентов с СН, так и с АТ. Основная доля прогрессий в группе пациентов с СН приходилась на Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, который обладает крайне неблагоприятным прогнозом в детской популяции.

В целом использование схем терапии с редуцированными дозами химиопрепаратов позволяет получить удовлетворительный профиль токсичности без снижения общей эффективности лечения. А. Pastorcak и соавт. (Польша) опубликовали свой алгоритм терапевтических подходов для пациентов с СН и ЛПЗ. Они предлагают начинать противоопухолевую терапию стандартными дозами ХТ и проводить редукцию только при наличии тяжелой токсичности IV степени [24].

Проведение ХТ пациентам с ХН и иммунодефицитами имеет определенные особенности, связанные в первую очередь с повышенным риском осложнений, которые могут препятствовать соблюдению тайминга терапии и компрометировать результаты. Кроме того, для снижения вероятности развития второй гематологической опухоли у пациентов с СН рекомендуется проводить аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток после достижения первой ремиссии ЗНО [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши наблюдения показали, что диагноз ПИДС зачастую был заподозрен или подтвержден до начала терапии ЗНО: в 62% случаев при АТ, в 100% – при СН. Это позволило выбрать тактику терапии с инициальной редукцией доз химиопрепаратов и, скорее всего, избежать летальности из-за токсичности. В 3 случаях среди детей с АТ диагноз ПИДС был заподозрен уже на фоне проявляемой высокой токсичности ХТ. Запоздывание диагноза ПИДС можно объяснить отсутствием настороженности по отношению к этим заболеваниям. Применение стандартных протоколов лечения, например, с лучевой терапией, может привести к летальному исходу, поэтому важно исключать или подтверждать ПИДС у ребенка до начала специфической терапии ЗНО. Для достижения результата при лечении ЗНО у пациентов с ПИДС требуются подтверждение диагноза иммунодефицита, интенсивная сопроводительная терапия и обязательное взаимодействие детского онколога-гематолога, иммунолога и трансплантолога.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Anderzhanova L.Kh. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-8688>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Mukhina A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

Abugova Yu.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5201-6475>

Abramov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Alexenko M.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2521-5353>

Vavilova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7959-3512>

Dyakonova Yu.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8725-7532>

Evstratov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Fominykh V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2294-0821>

Shcherbina A.Y. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

- Petley E., Yule A., Alexander S., Ojha S., Whitehouse W.P. The natural history of ataxia-telangiectasia (A-T): A systematic review. *PLoS One* 2022; 17 (3): e0264177.
- Kondratenko I., Paschenko O., Pol-yakov A., Bologov A. Nijmegen breakage syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2007; 601: 61–7.
- Дерипапа Е.В., Шве́ц О.А., Абра-мов Д.С., Мякова Н.В., Щер-бина А.Ю. Анализ частоты разви-тия лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (1): 61–5.
- Асекретова Т.В., Андержанова Л.Х., Леонтьева М.Е., Родина Ю.А., Пан-ферова А.В., Алексенко М.Ю. и др. Характеристика клиниче-ских и лабораторных проявлений в группе пациентов с синдромом атаксии-телеангиэктазии. Вопросы гематологии/онкологии и иммуно-патологии в педиатрии 2022; 21 (3): 47–55.
- Suarez F., Mahlaoui N., Can-ioni D., Andriamanga C., Dubois d'Enghien C., Brousse N., et al. Inci-dence, presentation, and prognos-is of malignancies in ataxia-telan-giectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. *J Clin Oncol* 2015; 33 (2): 202–8.
- Taylor A.M., Metcalfe J.A., Thick J., Mak Y.F. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996; 87: 423–8.
- Sandoval C., Swift M. Treatment of lymphoid malignancies in patients with ataxia-telangiectasia. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 491–7.
- Sandoval C., Swift M. Hodgkin dis-ease in ataxia-telangiectasia patients with poor outcomes. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 162–6.
- Morrell D., Chase C.L., Swift M. Can-cers in 44 families with ataxia-telan-giectasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 50: 119–23.
- Spector B.D., Filipovitch A.H., Perry III G.S., Kersey J.H. Epidemiol-ogy of cancer in ataxia-telangiecta-sia Epidemiology of cancer in atax-ia-telangiectasia. In: Harnden D.G., Bridges B.A. (eds.) *Ataxia-Teleangi-ectasia*. Wiley, Chichester; 1982. Pp. 103.
- Matutes E., Brito-Bapapulle V., Swansbury J., Ellis J., Morilla R., Dearden C., et al. Clinical and labo-ratory features of 78 cases of T-pro-lymphocytic leukemia. *Blood* 1991; 78: 3269–74.
- Taylor A.M., Metcalfe J.A., Thick J., Mak Y.F. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996; 87: 423–38.
- Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. и др. Син-дром Ниймеген у детей: клини-ко-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018; 97 (4): 116–24.
- Krüger L., Demuth I., Neitzel H., Varon R., Sperling K., Chrza-nowska K.H., et al. Cancer incidence in Nijmegen breakage syndrome is modulated by the amount of a var-iant NBS protein. *Carcinogenesis* 2007; 28 (1): 107–11.
- Gladkowska-Dura M., Dzierzanows-ka-Fangrat K., Dura W.T., van Krieken J.H., Chrzanowska K.H., van Dongen J.J., et al. Unique morpho-logical spectrum of lymphomas in Nijmegen breakage syndrome (NBS) patients with high frequency of con-secutive lymphoma formation. *J Pathol* 2008; 216 (3): 337–44. DOI: 10.1002/path.2418
- Seidemann K., Tiemann M., Henze G., Sauerbrey A., Müller S., Reiter A. Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33 (6): 536–44.
- Dembowska-Baginska B., Perek D., Brozyna A., Wakulinska A., Olczak-Kowalczyk D., Gladkows-ka-Dura M., et al. Non-Hodgkin lym-phoma (NHL) in children with Nijme-gen Breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (2): 186–90.
- Seidemann K., Henze G., Beck J. D., Sauerbrey A., Kühl J., Mann G., et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pedi-atric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 141–5.
- Perez-Vera P., Gonzalez-del Angel A., Molina B., Gomez L., Frias S., Gatti R.A., et al. Chromo-some instability with bleomycin and X-ray hypersensitivity in a boy with Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 70 (1): 24–7.
- Kropshofer G., Wehl G., Klein-Franke A., Högl W., Meister B. B-cell lymphoma in a girl with ataxia telangiectasia (A-T) treated with rituximab monotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 528–9.
- Rossi G., Zecca M., Marchi A., de Stefano P., Sammarchi L., Locatelli F. Modified chop-chemo-therapy plus rituximab for diffuse large b-cell lymphoma complicating ataxia-telangiectasia. *Br J Haematol* 2003; 120: 369–71.
- Shabbat S., Aharoni J., Sarid L., Ben-Harush M., Kapelushnik J. et al. Rituximab as monotherapy and in addition to reduced CHOP in children with primary immunodeficiency and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 664–6.
- Bienemann K., Burkhardt B., Modlich S., Meyer U., Möricke A., Bienemann K., et al. Promising ther-apy results for lymphoid malignan-cies in children with chromosomal breakage syndromes (ataxia telangi-ectasia or Nijmegen-breakage syn-drome): A retrospective survey. *Br J Haematol* 2011; 155: 468–76.
- Pastorczak A., Szczepanski T., Mlynarski W.; International Ber-lin-Frankfurt-Munster (I-BFM) ALL host genetic variation work-ing group. Clinical course and ther-apeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen break-age syndrome. *Eur J Med Genet* 2016; 59 (3): 126–32. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.01.007