

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.10.2022
Принята к печати 06.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-16-23

Результаты трансплантации гемопозитических стволовых клеток у детей с острыми лейкозами: опыт одного Центра

И.О. Костарева¹, К.И. Киргизов¹, Е.Б. Мачнева^{1, 2}, Т.З. Алиев¹, Ю.В. Лозован¹,
К.А. Сергеенко¹, Н.А. Бурлака¹, Т.И. Потемкина¹, К.В. Митраков¹, А.Ю. Елфимова¹,
А.С. Силин³, М.Д. Малова¹, Р.Р. Фатхуллин¹, Н.Г. Степанян¹, Н.А. Батманова¹,
Т.Т. Валиев¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

²Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Костарева Ирина Олеговна,
врач-детский онколог отделения детской
трансплантации костного мозга
НИИ детской онкологии и гематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
Адрес: 115478, Москва,
Каширское шоссе, 23
E-mail: kostareva_92@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток (алло-ТГСК) в настоящее время является эффективным методом лечения, рецидивирующего/рефрактерного (Р/Р) острого лейкоза (ОЛ) и ОЛ высокого риска. В статье представлен собственный опыт проведения алло-ТГСК у детей с Р/Р ОЛ. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В исследование был включен 51 пациент с Р/Р ОЛ: 32 пациента с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 17 – с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 2 – с бифенотипическим лейкозом (БЛ). Всем пациентам была выполнена алло-ТГСК в период с января 2021 г. по октябрь 2022 г. Медиана возраста составила 8,7 года (5 месяцев – 17 лет). На момент выполнения трансплантации во 2-й ремиссии и более находились 26 пациентов, остальные – в 1-й клинко-гематологической ремиссии (ОМЛ высокого риска и рефрактерный ОЛЛ). От гаплоидентичного донора алло-ТГСК была выполнена 21 (41,2%) пациенту, от HLA-совместимого родственного донора – 19 (37,2%), от HLA-совместимого неродственного донора – 11 (21,6%). Предтрансплантационное кондиционирование при ОЛЛ у 27 пациентов включало режимы на основе тотального облучения тела в дозе 12 Гр, у 4 – на основе бусульфана и у 1 больного применялся треоосульфат. При ОМЛ и БЛ использовались режимы кондиционирования на основе треоосульфата/тиотепы ($n = 10$), треоосульфата/мелфалана ($n = 8$) или бусульфана/мелфалана ($n = 1$). В качестве источника гемопозитических стволовых клеток у 14 пациентов использовался костный мозг, у 37 – периферические стволовые клетки крови. При гаплоидентичных алло-ТГСК в целях профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у 15 пациентов выполнялась TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция с последующим дополнительным назначением на –1-й день абатацепта/тоцилизумаба/ритуксимаба, 6 больным вводился посттрансплантационный циклофосфамид. При трансплантациях от HLA-совместимых родственных и неродственных доноров пациенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию с абатацептом и ритуксимабом на –1-й день, а в качестве базовой иммуносупрессивной терапии применялись ингибиторы кальциневрина. У всех пациентов было зафиксировано приживление трансплантата с медианой на 13-е (9–24-е) сутки после алло-ТГСК. У 8 (15,7%) пациентов на разных сроках после алло-ТГСК констатирован рецидив ОЛ, из них живы 5. При медиане наблюдения 9 (5–25) мес получены следующие показатели выживаемости пациентов с ОЛ: общая выживаемость составила 76,4%, безрецидивная выживаемость – 68,8%. Развитие острой РТПХ отмечено у 72,5% детей, РТПХ III–IV степени – у 5,3%, хронической РТПХ – у 13,7%. Развитие инфекционных осложнений раннего посттрансплантационного периода отмечено у большинства больных: фебрильная нейтропения – у 96,0%, реактивация вiremии – у 47,3%, орофарингеальный мукозит – у 78,4%, острый цистит – у 12,3%. Общая летальность составила 17,6%. Поздняя летальность была ассоциирована с рецидивом ОЛ.

Ключевые слова: дети, противорецидивная терапия, трансплантация гемопозитических стволовых клеток, острые лейкозы, реакция «трансплантат против хозяина»

Костарева И.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 16–23. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-16-23

Results of hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: a single-center experience

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 12.10.2022

Accepted 06.04.2023

I.O. Kostareva¹, K.I. Kirgizov¹, E.B. Machneva^{1,2}, T.Z. Aliev¹, Yu.V. Lozovan¹, K.A. Sergeenko¹, N.A. Burlaka¹, T.I. Potemkina¹, K.V. Mitrakov¹, A.Yu. Yelfimova¹, A.S. Slinin³, M.D. Malova¹, R.R. Fatkhullin¹, N.G. Stepanyan¹, N.A. Batmanova¹, T.T. Valiev¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Currently, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective treatment option for relapsed/refractory (R/R) acute leukemia (AL) and high-risk AL. In this article, we present our own experience of allo-HSCT in children with R/R AL. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Fifty-one patients with R/R AL were included in the study: 32 patients had acute lymphoblastic leukemia (ALL), 17 patients had acute myeloid leukemia (AML) and 2 patients had biphenotypic leukemia (BL). All patients underwent allo-HSCT from January 2021 to October 2022. The median age was 8.7 years (5 months – 17 years). At the time of allo-HSCT, 26 patients were in the second (and further) remission, the rest were in the first clinical and hematologic remission (high-risk AML and refractory ALL). Twenty-one (41.2%) patients received allo-HSCT from a haploidentical donor, 19 (37.2%) patients underwent allo-HSCT from an HLA-matched related donor and 11 (21.6%) patients – from an HLA-matched unrelated donor. Pre-transplant conditioning in ALL: 27 patients received regimens based on total body irradiation at a dose of 12 Gy, 4 patients received busulfan-based conditioning regimens, and in 1 patient we used treosulfan. In AML and BL, we used conditioning regimens based on treosulfan/thiotepa ($n = 10$), treosulfan/melphalan ($n = 8$) or busulfan/melphalan ($n = 1$). Bone marrow (in 14 patients) and peripheral blood stem cells (in 37 patients) were used as a source of hematopoietic stem cells. In haploidentical allo-HSCTs in order to prevent graft-versus-host disease (GVHD) we performed TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion followed by additional administration of abatacept/tocilizumab/rituximab on day –1 in 15 patients, 6 patients received post-transplant cyclophosphamide. In transplantations from HLA-matched related and unrelated donors, patients received combined immunosuppressive therapy with abatacept and rituximab on day –1, and calcineurin inhibitors were used as basic immunosuppressive therapy. All patients engrafted with a median time to engraftment of 13 (range, 9 to 24) days after allo-HSCT. Eight (15.7%) patients developed a relapse of AL at different times after HSCT (five of them are alive). At the median follow-up of 9 (5–25) months, the overall and disease-free survival rates were 76.4% and 68.8%, respectively, for patients with AL. Acute GVHD was observed in 72.5% of children, grade 3–4 GVHD was observed in 5.3% of patients, and 13.7% of children developed chronic GVHD. Most patients developed infectious complications in the early post-transplant period: febrile neutropenia (96.0%), reactivation of viremia (47.3%), oropharyngeal mucositis (78.4%), acute cystitis (12.3%). The overall mortality rate was 17.6%. Late mortality was associated with a relapse of AL.

Key words: children, anti-relapse therapy, hematopoietic stem cell transplantation, acute leukemias, graft-versus-host disease

Kostareva I.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 16–23.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-16-23

Correspondence:

Irina O. Kostareva,
a pediatric oncologist at the Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia
E-mail: kostareva_92@mail.ru

В настоящее время аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) представляет собой эффективный, а порой и единственный радикальный метод лечения детей с рецидивирующими/рефрактерными (Р/Р) острыми лейкозами (ОЛ). При этом одним из решающих факторов успеха применения данного высокотехнологичного метода лечения является четкое и обоснованное определение показаний к нему путем своевременной стратификации пациентов в группы риска по основному заболеванию.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у детей. По последним данным, на его долю приходится около 25% всех видов рака и 75–80% всех лейкозов у детей [1], а результаты лечения детей с ОЛЛ во всем мире за период с 2000 по 2017 г. показывают общую выживаемость (ОВ) от 50 до 90% [2]. В зависимости от определенных факторов риска, таких как возраст при постановке диагноза, инициальный лейкоцитоз, линейная принадлежность бластных клеток и цитогенетические аномалии, примерно у 15% пациентов развивается рецидив заболевания [3, 4]. В настоящее время задача исследователей по всему миру состоит в том, чтобы разработать стратегии лечения Р/Р ОЛЛ,

основанные на большей эффективности и меньшей токсичности. Реиндукция при рецидиве ОЛЛ обычно включает традиционные препараты, аналогичные тем, которые использовались при первоначальном лечении, а ТГСК часто применяется в качестве консолидирующей терапии [4]. Ранний ответ на основании анализа минимальной остаточной болезни (МОБ) является прогностически благоприятным фактором для пациентов как с ранним, так и с поздним рецидивом [4–6]. В качестве вариантов терапии Р/Р ОЛЛ в настоящее время применяются новые технологии, включающие таргентную и иммунотерапию. Так, применение препаратов блинатумаб и инотузумаб озогамицин широко используется в международной и российской практике как «бридж»-терапия перед аллогенной ТГСК. Блинатумаб был первым моноклональным иммунотерапевтическим препаратом, одобренным для терапии Р/Р ОЛЛ. В ходе открытого исследования фазы I/II (MT103-205) для определения безопасности и эффективности применения блинатумаба у детей в возрасте 2–17 лет 39% пациентов, получавших рекомендуемую дозу (5–15 мкг/м²/сут), достигли клинко-гематологической ремиссии, среди них в 52% случаев наблюдался отрицательный уровень МОБ [7]. Инотузумаб озогамицин также используется в детской практике в целях

преодоления резистентности к химиотерапии и достижения полной ремиссии при Р/Р ОЛЛ. Этот препарат представляет собой конъюгат антитело–лекарственное средство, состоящий из моноклонального CD22–направленного антитела, связанного с калихеамицином – мощным цитотоксическим противоопухолевым антибиотиком, который вызывает апоптоз клеток, индуцируя повреждение ДНК [8–10]. В ходе I фазы исследования эффективности и безопасности инотузумаба озогамидина у детей, проведенного в 2021 г. группой ученых из европейских клиник (ITCC-059), продемонстрирована хорошая переносимость и антилейкемическая активность с высокими уровнями МОБ–негативного ответа у детей с Р/Р ОЛЛ [8, 10]. Доза, применяемая в рамках этого исследования при монотерапии инотузумабом озогамидином, была установлена на уровне 1,8 мг/м² в течение первого курса (как это рекомендовано для взрослых), доза для последующих курсов составляла 1,5 мг/м² на курс, максимум 6 курсов, если не планировалась аллогенная ТГСК [9, 10]. Помимо таргетных препаратов для лечения пациентов с Р/Р ОЛЛ в практику активно продолжает внедряться клеточная и иммунотерапия, а именно CAR–T–терапия (chimeric antigen receptor T–cell, или Т–клетки с химерным антигенным рецептором) [10]. CAR–T представляют собой Т–лимфоциты, которые были генетически модифицированы для экспрессии на своей поверхности химерного рецептора в целях перепрограммирования специфичности и функции лимфоцитов таким образом, чтобы распознавать конкретный опухолевый антиген и разрушать опухолевые клетки [11]. В настоящее время в рамках CAR–T–клеточной иммунотерапии В–клеточного ОЛЛ используется анти–CD19 CAR–T–препарат тисагенле–клеисел – это CD19–направленные генетически модифицированные аутологичные Т–лимфоциты, которые генетически сконструированы с использованием лентивирусного вектора и выполняют функцию кодирования анти–CD19–химерного антигенного рецептора на поверхности бластной клетки [12, 13]. В последние годы значительные усилия были направлены на разработку и оптимизацию CAR–T–клеток в терапии Р/Р ОЛЛ как в режиме монотерапии, так и в комбинации с аллогенной ТГСК. Наиболее распространенная стратегия, основанная на короткоживущих CAR–T–клетках, сочетает CAR–T–терапию и ТГСК, при этом CAR–T–клетки используются в качестве связующего звена перед трансплантацией, чтобы добиться стойкой ремиссии у пациентов, рефрактерных к химиотерапии [14–16].

Несмотря на развитие генной и иммунотерапии, аллогенная ТГСК до сих пор представляет собой «золотой стандарт» консолидации для пациентов с Р/Р ОЛЛ [16, 17]. Продолжаются поиски наиболее оптимальных режимов кондиционирования перед

аллогенной ТГСК от разных типов доноров. Схемы кондиционирования при ОЛЛ у детей обычно включают тотальное облучение тела (TOT), при невозможности проведения лучевой терапии применяются бусульфан и циклофосфамид, а также этопозид для усиления противолейкемического эффекта [18].

В ряде клиник в целях увеличения выживаемости пациентов с наиболее высоким риском рецидива ОЛЛ усиливают реиндукционную химиотерапию, чтобы максимально уменьшить остаточную лейкемическую популяцию клеток перед аллогенной ТГСК [4]. В целях снижения токсичности у пациентов с более низким риском развития рецидива выполнение аллогенной ТГСК предлагали только при констатации раннего или позднего костномозгового рецидива (в последнем случае лишь при наличии HLA–идентичного родственного донора или неблагоприятных цитогенетических особенностей, таких как t(9;22) или мутации в гене *MLL*) [4, 19].

Прогноз у детей, получающих терапию по поводу острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), за последние десятилетия улучшился, и в настоящее время ОВ в этой группе пациентов составляет примерно 70% [20, 21]. Несмотря на интенсивные режимы химиотерапии, которые нацелены на борьбу с рефрактерностью бластных клеток, частота рецидивов ОМЛ, достигающая 30%, незначительно снизилась за последние 20 лет [22, 23]. Следовательно, терапия рецидивов остается критически важной для выживания этой группы пациентов. В 2021 г. было проведено международное рандомизированное исследование протокольными группами COG и BFM в целях оценки результатов противорецидивной терапии пациентов с ОМЛ. ОВ через 5 лет составила 42 ± 4% (BFM) и 35 ± 2% (COG). Из 90 пациентов, оставшихся в живых на момент последнего наблюдения, 87 получили ТГСК. ОВ у пациентов с ТГСК составила 54 ± 4% [24]. Для пациентов с Р/Р оптимальная стратегия зависит от наличия доноров, а также эффективности предшествующего лечения [23]. Новым подходом стало использование моноклонального антитела к CD33 – гемтузумаба озогамидина, показавшего свою эффективность в достижении пациентами ремиссии при Р/Р ОМЛ [24, 25]. В настоящее время есть несколько исследований по оценке эффективности чекпойнт–ингибиторов. Так, исследование фазы I/II (NCT03825367) оценивает эффективность ниво–лумаба в сочетании с азациитидином при лечении Р/Р ОМЛ у детей [26]. В отличие от лимфоидных новообразований, где на опухолевых клетках имеются различные поверхностные антигены, которые являются мишенями для CAR–T–клеточной терапии, для лечения пациентов с миелодными заболеваниями эта технология не нашла успешного применения [27, 28]. Аллогенная ТГСК по–прежнему

является наилучшим выбором для пациентов с Р/Р ОМЛ, хотя есть данные, что 3-летняя ОВ у пациентов, перенесших аллогенную ТГСК, составляет всего 19% [29, 30]. Как правило, рецидив после трансплантации является основной причиной смертности у пациентов с Р/Р ОМЛ, а значит, профилактика последующего рецидива имеет большое значение для повышения эффективности аллогенной ТГСК у пациентов с Р/Р ОМЛ [31, 32]. Ряд клиник используют в качестве химиотерапии перед аллогенной ТГСК режим с включением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, кладрибина и цитарабина с добавлением митоксантрона или иматиниба. Также существует распространенная схема противорецидивной химиотерапии при Р/Р, включающая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, флударабин и цитарабин с добавлением идарубина. Интенсивный режим кондиционирования перед ТГСК обеспечивает максимальное снижение МОБ, предотвращает рецидивы и, как следствие, обеспечивает долгосрочную выживаемость пациентов [33]. Среди наиболее популярных схем кондиционирования перед аллогенной ТГСК у детей с Р/Р ОМЛ – режимы бусульфана/циклофосфамида, бусульфана/флударабина, флударабина/мелфалана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В исследование был включен 51 пациент с установленным диагнозом ОЛ (31 мальчик и 20 девочек). Всем пациентам была выполнена аллогенная ТГСК в период с января 2021 г. по октябрь 2022 г. Медиана возраста составила 8,7 года (5 месяцев – 17 лет). С диагнозом ОЛП было 32 пациента, с ОМЛ – 17, с бифенотипическим лейкозом (БЛ) – 2. Двадцать шесть пациентов находились во 2-й ремиссии и более, 25 – в 1-й клинико-гематологической ремиссии (пациенты с ОМЛ высокого риска и рефрактерным ОЛП). Перестройка гена *MLL* наблюдалась у 5 пациентов, *t(12:21)* – у 3, у части больных были обнаружены другие генетические поломки, такие как моносомии 5 и 7. У 33 пациентов при цитогенетическом исследовании не было обнаружено прогностически значимых aberrаций.

Все пациенты до аллогенной ТГСК получали химиотерапию согласно протоколам исследовательских групп: BFM – 44 (86,2%) пациента, ОМЛ-MRD – 2 (4,0%) и MB – 5 (9,8%). В связи с резистентностью к химиотерапии «бридж»-терапия перед аллогенной ТГСК была проведена 9 пациентам: 2 больным с Т-клеточным лейкозом была прове-

дена терапия препаратом неларабин, 6 пациентов получили таргетную терапию блинатумомабом, 2 человека получили инотузумаб озогамидин (1 из них получил предшествующие курсы блинатумомаба). Инотузумаб озогамидин вводился курсом за 3 введения в дозах: 1-я – 0,8 мг/м² и далее по 0,4 мг/м² за месяц до начала кондиционирования. В целях профилактики веноокклюзионной болезни печени одному пациенту вводился дефибротид в дозе 25 мг/кг/сут, у другого пациента применялась схема: урсодезоксихолевая кислота с гепарином. Ни у кого из пациентов веноокклюзионная болезнь печени не развивалась. У всех детей удалось добиться МОБ-негативного статуса перед аллогенной ТГСК. Двадцать одному (41,2%) пациенту была выполнена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора, 19 (37,2%) – от совместимого родственного донора и 11 (21,6%) – от совместимого неродственного донора. Поиск неродственных доноров производился как в российском, так и международном регистре доноров костного мозга. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток у 14 пациентов использовался костный мозг, у 37 – периферические стволовые клетки крови. Клеточность трансплантата по содержанию CD34⁺ составила в среднем $8,8 \times 10^6$ /кг массы тела реципиента ($1,25\text{--}18,8 \times 10^6$ /кг). При выполнении гаплоидентичной ТГСК 15 пациентам в качестве профилактики развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) была проведена TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция, 6 пациентам вводился посттрансплантационный циклофосфамид в дозе 50 мг/кг на +3-й и +4-й дни после ТГСК. TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция выполнялась с помощью иммуномагнитной технологии на аппарате CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec, США) с использованием антител к $\alpha\beta$ -Т-клеточному рецептору и антигену CD19. У 27 пациентов с ОЛП в предтрансплантационном кондиционировании использовались схемы на основе TOT (в суммарной дозе 12 Гр, фракционированное по 4 Гр), у 4 пациентов – на основе бусульфана, у 1 ребенка ввиду выявленных неврологических нарушений в целях снижения токсичности бусульфана был конвертирован на треосульфана. Бусульфана применялся в пероральной форме в общей дозе 16 мг/кг у 3 пациентов, у 1 больного применялась внутривенная форма с редукцией дозы до 12 введений по 1,2 мг/кг (конвертация дозы по весу) ввиду предшествующей печеночной токсичности. У пациентов с ОМЛ и БЛ применялось кондиционирование на основе треосульфана/тиотепы ($n = 10$), треосульфана/мелфалана ($n = 8$) или бусульфана/мелфалана ($n = 1$) в связи со статусом центральной нервной системы. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1

Baseline characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Значение Value
1	2
Всего, <i>n</i> (%) Total number of patients, <i>n</i> (%)	51 (100)
Пол, <i>n</i> (%): Sex, <i>n</i> (%):	
мужской male	31 (60,8)
женский female	20 (39,2)
Возраст: Age	
разброс age range	5 месяцев – 17 лет 5 months – 17 years
медиана median age	8,7 года 8.7 years
Диагноз, <i>n</i> (%): Diagnosis, <i>n</i> (%):	
ОЛЛ ALL	32 (62,7)
ОМЛ AML	17 (33,3)
БЛ BL	2 (4,0)
Статус основного заболевания, <i>n</i> (%): Primary disease status, <i>n</i> (%):	
1-я клинико-гематологическая ремиссия first clinical and hematologic remission	25 (49,0)
2-я клинико-гематологическая ремиссия second clinical and hematologic remission	26 (51,0)
Протокол химиотерапии, предшествующей ТГСК, <i>n</i> (%): Pre-HSCT chemotherapy (protocol), <i>n</i> (%):	
BFM	44 (86,2)
ОМЛ-MRD AML-MRD	2 (4,0)
MB	5 (9,8)
«Бридж»-терапия, предшествующая ТГСК (<i>n</i> = 9), <i>n</i> (%): Pre-HSCT bridge therapy (<i>n</i> = 9), <i>n</i> (%):	
блинатумомаб blinatumomab	5 (55,5)
неларабин nelarabine	2 (22,3)
инотузумаб озогамин inotuzumab ozogamicin	1 (11,1)
блинатумомаб + инотузумаб озогамин blinatumomab + inotuzumab ozogamicin	1 (11,1)
Донор, <i>n</i> (%): Donor, <i>n</i> (%):	
HLA-совместимый родственный HLA-matched related	19 (37,2)
HLA-совместимый неродственный HLA-matched unrelated	11 (21,6)
гаплоидентичный haploidentical	21 (41,2)
Источник гемопоэтических стволовых клеток, <i>n</i> (%): Source of hematopoietic stem cells, <i>n</i> (%):	
периферические стволовые клетки крови peripheral blood stem cells	37 (72,5)
костный мозг bone marrow	14 (27,5)
Манипуляции с трансплантатом при ТГСК от гаплоидентичного донора (<i>n</i> = 21), <i>n</i> (%): Graft manipulations in HSCT from a haploidentical donor (<i>n</i> = 21), <i>n</i> (%):	
TCRαβ/CD19-деплеция TCRαβ/CD19 depletion	15 (71,4)
посттрансплантационный циклофосфамид post-transplant cyclophosphamide	6 (28,6)
Режим кондиционирования при ОЛЛ (<i>n</i> = 32), <i>n</i> (%): Conditioning regimen in ALL (<i>n</i> = 32), <i>n</i> (%):	
на основе TOT based on TBI	27 (81,3)
на основе бусульфана based on busulfan	4 (15,6)
на основе треоосульфана based on treosulfan	1 (3,1)

1	2
Режимы кондиционирования при ОМЛ и БЛ (<i>n</i> = 19), <i>n</i> (%): Conditioning regimens in AML and BL (<i>n</i> = 19), <i>n</i> (%):	
треосульфат/тиотепа treosulfan/thiotepa	10 (52,6)
треосульфат/мелфалан treosulfan/melphalan	8 (42,2)
бусульфат/мелфалан busulfan/melphalan	1 (5,2)

Note. ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloid leukemia; BL – biphenotypic leukemia; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; TBI – total body irradiation.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приживление трансплантата было зафиксировано у 50 (98,0%) пациентов, не произошло восстановления кроветворения у 1 больного на фоне течения фульминантного инфекционного процесса, приведшего к летальному исходу на ранних сроках после ТГСК. Восстановление гранулоцитарного роста в среднем было зафиксировано на 12-е (9–30-е) сутки, мегакариоцитарного роста – на 15-е (9–30-е) сутки после ТГСК. К +30-му дню после ТГСК у всех пациентов определялся полный общий донорский химеризм (не менее 99% донорских клеток), однако у большинства больных сохранялся смешанный химеризм по линии CD34⁺ (до 20% клеток реципиента) и по линии CD3⁺ (до 10% клеток реципиента). Смешанный линейный химеризм сохранялся в среднем до +120-х суток после ТГСК. У 8 пациентов был констатирован рецидив лейкоза на разных сроках после ТГСК – в среднем через 5,8 (3–8) мес. На момент публикации живы 5 пациентов, всем им проведена противорецидивная терапия (3 – с применением таргетной терапии блинатумомабом и инотузумабом озогаминном), 2 выполнена повторная аллогенная ТГСК от альтернативного донора. При медиане периода наблюдения 9 (5–25) мес получены следующие показатели выживаемости: ОВ составила 76,4%, безрецидивная выживаемость (БРВ) – 68,8% (рисунки). Резкое снижение показателя ОВ произошло через 12 мес наблюдения за счет летального исхода пациентки с ОЛЛ после аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора по причине фульминантной инфекции по месту жительства, она находилась в полной ремиссии по основному заболеванию.

У большинства пациентов в ранние сроки после аллогенной ТГСК отмечалось развитие инфекционных и токсических осложнений: фебрильная нейтропения в 96,0% случаев, орофарингеальный мукозит II–III степени – в 78,4%, реактивация виремии (чаще всего цитомегаловирус и вирус герпеса 6-го типа, вирус Эпштейна–Барр не обнаруживался) – в 47,3%. Пациенты с бактериальными осложнениями получали антибактериальные препараты широкого спектра действия и/или по чувствительности

к выявленным возбудителям, как правило, после восстановления гранулоцитарного роста эпизоды лихорадки купировались. В терапии орофарингеального мукозита помимо системных антимикробных препаратов применялась местная обработка антисептическими средствами, в качестве терапии цитомегаловирусной и герпесвирусной (герпес 6-го типа) инфекций пациенты получали ганцикловир, валганцикловир и внутривенные иммуноглобулины. У 2 пациентов развился вирусный энтероколит с поражением стенки кишечника аденовирусом, препаратом выбора являлся цидофовир как наиболее эффективный при данном состоянии. Цистит, ассоциированный с ВК-вирусом, был диагностирован у 12,3% пациентов, проводились форсированный диурез и спазмолитическая терапия, по показаниям – введение внутривенных иммуноглобулинов. Развитие РТПХ I–II степени (преимущественно кожная форма) зафиксировано у 72,5%. В целях лечения РТПХ I–II степени с поражением кожи применялась комбинированная топическая терапия препаратами глюкокортикостероидов, такролимуса и пимекролимуса, при поражении кишечника в терапию добавлялся будесонид и при необходимости проводилась смена базовой иммуносупрессивной терапии. При развитии более тяжелых форм РТПХ в терапию добавлялись внутривенные глюкокортикостероиды, препараты ингибиторы JAK-киназы, ингибиторы фактора некроза опухоли. Если у пациента развивалась тяжелая кишечная форма РТПХ, то к терапии добавлялся препарат ведолизумаб. В целом РТПХ III–IV степени была диагностирована у 5,3% пациентов. Хроническая РТПХ развилась у 7 детей, в настоящее время специальное лечение получают 5 больных (таблица 2). Среди поздних осложнений ТГСК у ряда пациентов отмечается вторичная сердечно-сосудистая недостаточность, вторичная надпочечниковая недостаточность, нарушение минеральной плотности костей, нарушение фертильности, неврологический дефицит и психологические проблемы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день проведение аллогенной ТГСК остается эффективным методом консолидации при Р/Р ОЛ [15]. «Золотого стандарта» в выборе схемы кондиционирования перед аллогенной ТГСК у данной группы пациентов нет, каждый отдельный трансплантационный центр и клиническая группа применяют схемы терапии, основываясь на опыте и технических возможностях.

По результатам анализа опыта ТГСК у пациентов с Р/Р ОЛ в нашем Центре (при медиане наблюдения 9 мес) ОВ составила 76,4%, БРВ – 68,8%,

Таблица 2

Результаты ТГСК у пациентов с Р/Р ОЛ

Table 2

Results of HSCT in patients with R/R acute leukemia

Показатель Parameter	Значение Value
Всего, n (%) Total number of patients, n (%)	51 (100)
Приживление трансплантата (n = 50; 98,0%), n (%) Engraftment (n = 50; 98.0%), n (%)	
живы alive	42 (82,4)
умерли died	9 (17,6)
Восстановление лейкопоза, дни: Recovery of leukopenia, days:	
разброс range	9–80
медиана median	14
Восстановление тромбоцитопоза, дни: Recovery of thrombopenia, days:	
разброс range	9–89
медиана median	16
Причина смерти, n (%) Cause of death, n (%)	
рецидив основного заболевания relapse of primary disease	3 (5,9)
инфекционные осложнения infectious complications	3 (5,9)
РТПХ GVHD	2 (3,9)
токсические осложнения toxic complications	1 (1,9)
Показатели выживаемости трансплантированных пациентов, %: Survival rates in transplanted patients, %:	
ОВ OS	76,4 ± 8,8
БРВ DFS	68,8 ± 8,8
Осложнения раннего посттрансплантационного периода, n (%) Complications in the early post-transplant period, n (%)	
фебрильная нейтропения febrile neutropenia	49 (96,0)
орофарингеальный мукозит II–III степени grade 2–3 oropharyngeal mucositis	40 (78,4)
реактивация виремии reactivation of viremia	24 (47,3)
острая РТПХ I–II степени grade 1–2 acute GVHD	37 (72,5)
острая РТПХ III–IV степени grade 3–4 acute GVHD	3 (5,3)
цистит, ассоциированный с ВК-вирусом BK virus-associated cystitis	6 (12,3)
Поздние посттрансплантационные осложнения, n (%) Late post-transplant complications, n (%)	
хроническая РТПХ chronic GVHD	7 (13,7)
вторичная сердечно-сосудистая недостаточность secondary heart failure	4 (7,8)
вторичная надпочечниковая недостаточность secondary adrenal insufficiency	10 (19,6)
нарушение фертильности impaired fertility	8 (15,6)

Note. GVHD – graft-versus-host disease; OS – overall survival; DFS – disease-free survival.

при этом поздняя смертность была обусловлена рецидивом лейкоза. Из 51 пациента на текущий момент живы 42, среди основных причин летальности: токсичность терапии, инфекционные осложнения, тяжелая РТПХ IV степени. Эти данные коррелируют с текущим опытом международных групп [34].

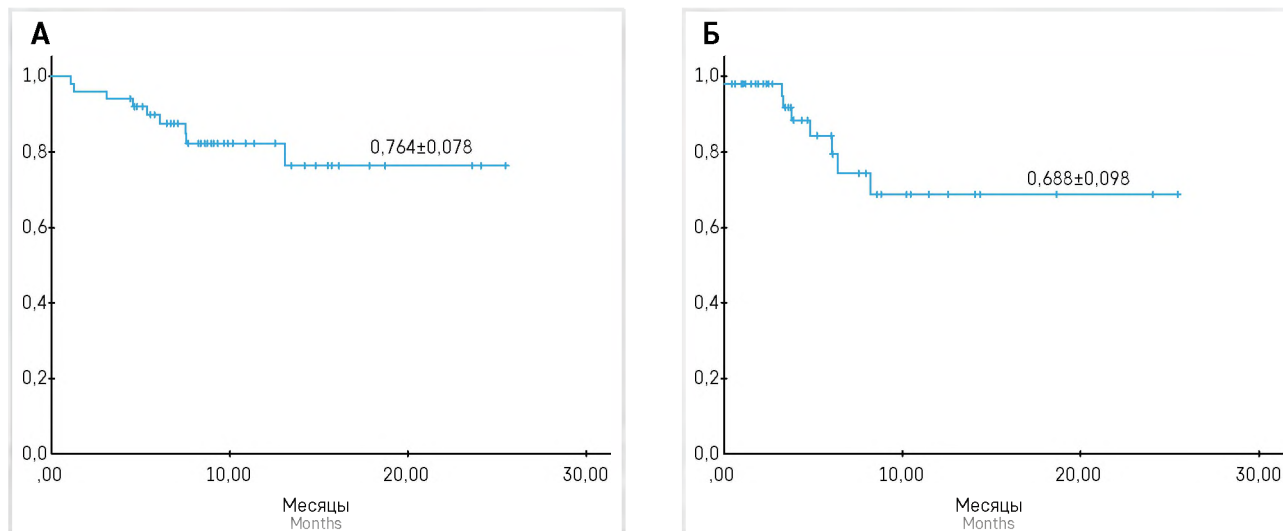
Поиск новых путей лечения детей с Р/Р ОЛ в целях снижения токсичности, повышения ОВ и БРВ,

Рисунок

Выживаемость после ТГСК у пациентов с Р/Р ОЛ (медиана наблюдения 9 мес): А – ОВ; Б – БРВ

Figure

Survival of patients with relapsed/refractory (R/R) acute leukemia after HSCT (median follow-up is 9 months): А – OS; Б – DFS



а также качества жизни пациентов является приоритетным направлением в детской онкологии и гематологии [32, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина показал эффективность ТГСК у детей с ОЛ, получавших лечение по различным протоколам. Важным аспектом удачного лечения Р/Р ОЛ является предшествующая ТГСК терапия, применение инновационных методов лечения, таких как таргетная и клеточная иммунотерапия, может способствовать улучшению результатов ТГСК. Современные подходы к предтрансплантационному кондиционированию, сопроводительной терапии и лечению осложнений позволяют добиться удовлетворительных результатов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kostareva I.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>
Kirgizov K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
Machneva E.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>
Aliev T.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>
Lozovan Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>
Sergeenko K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>
Burlaka N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>
Potemkina T.I. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>
Mitrakov K.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2010-5534>
Yelfimova A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8143-5791>
Slinin A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>
Malova M.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>
Fatkhullin R.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8428>
Stepanyan N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>
Matmanova N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>
Valiev T.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Литература

1. Wang X.J., Wang Y.H., Ong M.J.C., Gkitzia C., Soh S.Y., Hwang W.Y.K. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analyses of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia from the Singapore Healthcare System Perspective. *Clinicoecon Outcomes Res* 2022; 14: 333–55. DOI: 10.2147/CEOR.S355557
2. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R., Matz M., Nikšić M., et al.; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391 (10125): 1023–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
3. Pui C.H., Carroll W.L., Meshinchi S., Arceci R.J. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011; 29 (5): 551–65. DOI: 10.1200/jco.2010.30.7405
4. Ceppi F., Duval M., Leclerc J.M., Laverdiere C., Delva Y.L., Cellot S., et al. Improvement of the Outcome of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Using a Risk-Based Treatment Strategy. *PLoS One* 2016; 11 (9): e0160310. DOI: 10.1371/journal.pone.0160310
5. Coustan-Smith E., Gajjar A., Hijiya N., Razzouk B.I., Ribeiro R.C., Rivera G.K., et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia*

- 2004; 18 (3): 499–504. DOI: 10.1038/sj.leu.2403283
6. Raetz E.A., Borowitz M.J., Devidas M., Linda S.B., Hunger S.P., Winick N.J., et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study [corrected]. *J Clin Oncol* 2008; 26 (24): 3971–8. Epub 2008/08/20. DOI: 10.1200/jco.2008.16.1414
 7. Verneris M.R., Ma Q., Zhang J., Keating A., Tiwari R., Li J., et al. Indirect comparison of tisagenlecleucel and blinatumomab in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2021; 5 (23): 5387–95. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004045
 8. Brivio E., Locatelli F., Lopez-Yurda M., Malone A., Díaz-de-Heredia C., Bielora B., et al. A phase 1 study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). *Blood* 2021; 137 (12): 1582–90. DOI: 10.1182/blood.2020007848
 9. Rosenthal J., Naqvi A.S., Luo M., Wertheim G., Paessler M., Thomas-Tikhonenko A., et al. Heterogeneity of surface CD19 and CD22 expression in B lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2018; 93 (11): E352–5.
 10. Kantarjian H.M., DeAngelo D.J., Stelljes M., Martinelli G., Liedtke M., Stock W., et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375 (8): 740–53.
 11. Sadelain M., Riviere I., Riddell S. Therapeutic T cell engineering. *Nature* 2017; 545 (7655): 423–31.
 12. Buechner J., Caruana I., Künkele A., Rives S., Vetteranta K., Bader P., et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Paediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Curative Treatment Option or Bridge to Transplant? *Front Pediatr* 2022; 9: 784024. DOI: 10.3389/fped.2021.784024
 13. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., Rives S., Boyer M., Bittencourt H., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378 (5): 439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866
 14. Peters C., Dalle J.H., Locatelli F., Poetschger U., Sedlacek P., Buechner J., et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority Phase III study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 295–307. DOI: 10.1200/JCO.20.02529
 15. Willasch A.M., Peters C., Sedlacek P., Dalle J.H., Kitra-Roussou V., Yesilipek A., et al. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy?—a multicenter EBMT-PDWP study. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55: 1540–51. DOI: 10.1038/s41409-020-0854-0
 16. Han X., Wang Y., Wei J., Han W. Multi-antigen-targeted chimeric antigen receptor T cells for cancer therapy. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 128. DOI: 10.1186/s13045-019-0813-7
 17. Merli P., Algeri M., Del Bufalo F., Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2019; 14 (2): 94–105. DOI: 10.1007/s11899-019-00502-2
 18. Lee J.W., Kang H.J., Kim S., Lee S.H., Yu K.S., Kim N.H., et al. Favorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation using a targeted once-daily intravenous busulfan-fludarabine-etoposide regimen in pediatric and infant acute lymphoblastic leukemia patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (1): 190–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.013
 19. Bader P., Kreyenberg H., Henze G.H., Eckert C., Reising M., Willasch A., et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the Am Soc Clin Oncol* 2009; 27 (3): 377–84. DOI: 10.1200/jco.2008.17.6065
 20. Rasche M., Zimmermann M., Borsche L., Bourquin J.P., Dworzak M., Klingebiel T., et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: A retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia* 2018; 32: 2167–77. DOI: 10.1038/s41375-018-0071-7
 21. Rasche M., Zimmermann M., Steidel E., Alonzo T., Aplenc R., Bourquin J.P., et al. Survival Following Relapse in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from AML-BFM and COG. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (10): 2336. DOI: 10.3390/cancers13102336
 22. Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D., Abrahamsson J., Adachi S., Aplenc R., et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2949–62. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.8289
 23. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res* 2007; 100 (2): 158–73. DOI: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a
 24. Rasche M., Zimmermann M., Steidel E., Alonzo T., Aplenc R., Bourquin J.P., et al. Survival Following Relapse in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from AML-BFM and COG. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (10): 2336. DOI: 10.3390/cancers13102336
 25. Reinhardt D., Antoniou E., Waack K. Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Past, Present, and Future. *J Clin Med* 2022; 11 (3): 504. DOI: 10.3390/jcm11030504
 26. Cacace F., Iula R., De Novellis D., Caprioli V., D'Amico M.R., De Simone G., et al. High-Risk Acute Myeloid Leukemia: A Pediatric Prospective. *Biomedicines* 2022; 10 (6): 1405. DOI: 10.3390/biomedicines10061405
 27. Lambie A.J., Tasian S.K. Opportunities for immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2019; 3: 3750–8.
 28. Gill S., Tasian S.K., Ruella M., Shestova O., Li Y., Porter D.L., et al. Preclinical target in g of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood* 2014; 123: 2343–54.
 29. Cooper T.M., Absalon M.J., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Leger K.J., Hirsch B.A., et al. Phase I/II Study of CPX-351 Followed by Fludarabine, Cytarabine, and Granulocyte-Colony Stimulating Factor for Children with Relapsed Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2170–7.
 30. Lancet J.E., Uy G.L., Cortes J.E., Newell L.F., Lin T.L., Ritchie E.K., et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients with Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2684–92.
 31. Riberdy J.M., Zhou S., Zheng F., Kim Y.I., Moore J., Vaidya A., et al. The Art and Science of Selecting a CD123-Specific Chimeric Antigen Receptor for Clinical Testing. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020; 18: 571–81.
 32. Wang J., Zhao J., Fei X., Yin Y., Cheng H., Zhang W., et al. A new intensive conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (17): e0228. DOI: 10.1097/MD.00000000000010228
 33. Shimoni A., Nagler A. Optimizing the conditioning regimen for allogeneic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia: dose intensity is still in need. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011; 24: 369–79.
 34. Duval M., Klein J.P., He W., Cahn J.-Y., Cairo M., Camitta B.M., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3730–8.