

ISSN 441-036.8-053.2/6-08/089

А.С. Прудников Д.В., Алейникова О.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Prudnikov A., Prudnikau D., Aleinikova O.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Лечение рецидивов анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков

Treatment of recurrent anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents

Резюме

Несмотря на высокую частоту достижения ремиссии при лечении анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ) у детей с использованием различных терапевтических режимов, частота рецидивов составляет около 30% и не снижается с внедрением современных методов протоколов. Предотвращение рецидива, а также эффективная терапия второй линии являются приоритетными задачами научных и клинических исследований. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 16 белорусских педиатрических пациентов с прогрессированием или рецидивом АККЛ. Медиана времени возврата заболевания составила 5,5 мес. после постановки диагноза. Ремиссия была достигнута у 11 пациентов. В 27% случаев произошел второй рецидив. Семь пациентов живы в полной ремиссии. Показатель 5-летней ОВ составил 47% (медиана наблюдения 8 мес.), в том числе 86% после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). В трех случаях использования брентуксимаб ведотина был получен полный молекулярный ответ. АллоТГСК, а также брентуксимаб ведотин показали высокую эффективность при лечении пациентов с рецидивом АККЛ.

Ключевые слова: анапластическая крупноклеточная лимфома, рецидив, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, брентуксимаб ведотин.

Abstract

Despite the high remission rate in childhood anaplastic large cell lymphoma (ALCL) achievable through various conventional chemotherapy treatments, disease recurrence occurs in approximately one-third of patients, without significant progress over the last decade. Preventing relapse, as well as providing effective second-line treatment are priorities for researchers and clinicians today. This report presents a retrospective study of 16 Belarusian pediatric patients with recurrent ALCL. The time to recurrence was documented at a median of 5.5 months after initial diagnosis. Eleven patients achieved a second remission. Second relapse occurred in 27% patients. After a median follow-up period of 8 months, 7 patients are still alive in second complete remission. The 5 year overall survival was 47% for all patients and 83% for those who received allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). In three cases of using brentuximab vedotin, a complete molecular

response was obtained. AlloHSCT and brentuximab vedotin showed high efficiency in the treatment of relapsed patients.

Keywords: anaplastic large cell lymphoma, relapse, haematopoietic stem cell transplantation, brentuximab vedotin.

■ ВВЕДЕНИЕ

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) составляет 10–15% в структуре неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей и в большинстве случаев представлена системным ALK-положительным вариантом с характерной транслокацией t(2;5)(p23;q35), в результате которой происходит слияние нуклеофосмин (NPM) гена на 5q35 с геном, кодирующим рецептор тирозинкиназы анапластической лимфомы (ALK) на 2p23 с образованием химерного гена NPM/ALK [1, 2].

Оптимального лечения АККЛ на сегодняшний день не найдено. При использовании различных режимов полихимиотерапии (ПХТ) по составу препаратов, суммарным дозам и общей продолжительности лечения получены аналогичные результаты бессобытийной выживаемости (БСВ) 65–75%, частота рецидивов составляет при этом около 30% и не снижается с внедрением современных версий протоколов [3–10]. Около 40% пациентов после salvage-терапии развивают повторные рецидивы [11–13]. Использование винбластина, трансплантации гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и таргетных антиCD30 и антиALK-препаратов дает шансы на выздоровление или длительный контроль даже в рефрактерных случаях [11–22]. Однако единых рекомендаций по ведению таких пациентов в настоящее время нет.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ проведенного лечения и исхода пациентов с прогрессированием или рецидивом АККЛ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За 25-летний период, с 1992 по 2016 г., 45 пациентов с АККЛ в возрасте до 20 лет получили программное лечение (по протоколу NHL-BFM 90m – 18, по протоколу ALCL 99 – 27) в детском отделении научно-исследовательского института онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (1992–1997) и в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (1998–2016) [4, 8]. Диагноз АККЛ был выставлен на основании морфологических и иммунологических критериев, определенных в классификации ВОЗ [23]. Стадирование проводилось в соответствии с классификацией S.B. Murphy [24]. Молекулярно-генетическое исследование периферической крови для выявления химерного транскрипта NPM/ALK для анализа минимальной остаточной болезни (МОБ) проводилось методом количественной полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени.

Возврат заболевания был доказан у 10 из 45 пациентов, составивших анализируемую группу. Все пациенты получили специальное лечение не менее 8 месяцев от прогрессирования заболевания без серьезных осложнений в течение 1–2 лет. Четверым пациентам проводились повторные курсы химиотерапии по протоколам NHL-BFM 90m и ALCL 99, проведение от 1 до 3 пятидневных курсов (схема AA, BB), тотального облучения (этопозид 40 мг/кг, циклофосфид 120 мг/м², метотрексат 140 мг/м², антиметаболиты). Двоим пациентам проводилось аутологичное ТГСК (бусульфид 20 мг/м² и аллотГСК [15]). Третьим пациентам проводилось трансплантация в режиме кондиционирования (тотальное облучение 12 Гр, антиметаболиты, метотрексат 140 мг/м², антиметаболиты). Двоим пациентам аллотГСК было проведено с положительным послеоперационным результатом.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel. Оценка общей выживаемости (ОВ) рассчитывалась по методу Каплана–Мейера – от даты диагностики прогрессирования (рецидива) до момента смерти или последнего наблюдения. Анализ проводился по лог-ранк-критерию. При оценке порог значимости достоверности был установлен на уровне 0,05. Время наблюдения за пациентами в исследовании составило 10,5 лет.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика, лечение и исход заболевания представлены в таблице 1. В исследовании участвовали 45 пациентов (соотношение МДЖ:М = 1:1). Возраст пациентов составил от 1 до 19 лет (средний возраст – 11,5 лет). У 10 (22,2%) пациентов был общий диагноз АККЛ, у 6 (13,3%) – лимфобластный вариант, у 1 (2,2%) – вариант не был определен. У 1 пациента с I стадией заболевания (у 1 пациента с I стадией заболевания после 5-го курса химиотерапии) у 11 пациентов (у 1 пациента с I стадией заболевания) медиана времени от постановки диагноза до начала лечения составила 7 месяцев (от 3 до 79 месяцев). Во всех остальных случаях заболевание было выявлено в течение 5 месяцев после окончания последнего курса химиотерапии. В 2 случаях рецидива заболевания после трех курсов ГПТ был выявлен положительный результат исследования на МОБ. Эти пациенты были классифицированы как «молекулярный рецидив», что

Возврат заболевания был диагностирован у 16 (35,5%) пациентов, составивших анализируемую группу. В 3 случаях после диагностики рецидива специальное лечение не проводилось (в 1 случае – отказ, умер через 8 месяцев от прогрессирования, в 2 случаях – смерть от инфекционных осложнений в течение 1-й недели после диагностики рецидива). Четверым пациентам проводилось лечение в соответствии с рекомендациями протоколов NHL-BFM 90m/NHL-BFM 95, предусматривающими проведение от 1 до 3 пятидневных курсов реиндукционной ПХТ (СС, АА, ВВ), тотального облучения тела в дозе 12 Гр, высокодозной ПХТ (этопозид 40 мг/кг, циклофосфамид 120 мг/кг) и аутоТГСК [12]. Семь пациентов получали лечение по протоколу ALCL-Relapse 2004 для группы высокого риска (3 курса реиндукционной ПХТ (СС, СС, СВА), тотальное облучение тела в дозе 12 Гр, антитимоцитарный глобулин 60 мг/кг, высокодозная ПХТ (бусульфан 20 мг/кг, тиотепа 10 мг/кг, этопозид 40 мг/кг) и аллоТГСК [15]. Троем детям, получившим гаплогТГСК, был проведен режим кондиционирования треосульфан 42 г/м², флударабин 150 мг/м², мелфалан 140 мг/м², антитимоцитарный глобулин (Genzyme) 7,5 мг/кг. Двум детям аллоТГСК была проведена в первой линии терапии в связи с положительным после 3 курсов ПХТ МОБ-статусом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 6.0. Показатель общей выживаемости (ОВ) рассчитывали по методу Kaplan – Meier. ОВ – от даты диагностики прогрессирования или рецидива (в том числе молекулярного) до момента оценки результатов или смерти. Сравнение результатов проводилось с использованием непараметрического Манн-Уитни-критерия. При оценке достоверности различий использовали тест значимости $p < 0,05$. Сведения о пациентах сверены на 01.07.2017 г. Время наблюдения за последним пациентом, включенным в исследование, составило 7 месяцев после диагностики рецидива.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика, лечение и исход 16 пациентов с возвратом заболевания представлены в таблице. В анализируемой группе было всего 2 девочки (соотношение М:Д 7:1). Медиана возраста на момент постановки инициального диагноза АККЛ составила 9,6 года (1,3–17,4). У 8 (50,0%) пациентов был общий (или классический) морфологический вариант АККЛ, у 6 (37,5%) – лимфогистиоцитарный, у 1 – мелкоклочеточный, у 1 случае вариант не был уточнен. Прогрессирование наступило у 2 пациентов (у 1 пациента с I стадией после 2-го курса ПХТ и у 1 пациента с IV стадией после 5-го курса лечения). Рецидив был диагностирован у 7 пациентов (у 1 пациента с I стадией, у 2 – со II, у 7 – с III, у 1 – с IV). Медиана времени от постановки диагноза до развития рецидива составила 7 месяцев (от 3 до 79 месяцев). Только в 1 случае рецидив был рецидив. Во всех остальных случаях рецидив развился на лечении или в течение 5 месяцев после окончания лечения, чаще в зонах инициального поражения. В 2 случаях не была достигнута элиминация NPM/ALK в крови после трех курсов ПХТ при лечении дебюта АККЛ, и в 1 случае был выявлен положительный NPM/ALK в крови через 1,5 месяца после окончания лечения. Эти пациенты обозначены в таблице как имеющие «молекулярный рецидив», что послужило основанием для проведения

Характеристика, лечение и исход 16 пациентов с прогрессирующим/рецидивом АКЛ

№	Морфологический вариант / стадия	Инициальное лечение	Время до прогрессирования/рецидива (мес.)	Локализация прогрессирующей/рецидива	Противорецидивное лечение	Исход, время наблюдения после прогрессирования/рецидива
1	ЛГЦ/II	NHL-BFM90m, K2 (4 блока)	3	Первичная (мягкие ткани подмышечной области) + кожа + средостение	NHL-BFM90m: B + ABVD + COP + ЛП	Прогрессирование после каж-дого курса ПХТ. Умер от про-грессирования через 8 мес.
2	Общий/III	NHL-BFM90m, K3	6	Первичная (надключичные ЛУ, средостение) + кожа + брюш-ная полость	Не получал, отказ от лечения	Умер от прогрессирования через 7 мес.
3	ЛГЦ/IV	NHL-BFM90m, K3	4	Первичная (средостение, брюшная полость) + легкие	Не получал	Умер от инфекции на фоне прогрессирования через 1 неделю
4	БДУ/II	NHL-BFM90m, K2	6	Первичная (подмышечные ЛУ) + средостение	Не получал	Умер от инфекции на фоне прогрессирования через 3 дня
5	ЛГЦ/III	NHL-BFM90m, K2	8	Первичная (надключичные ЛУ, средостение) + кожа + брюш-ная полость	NHL-BFM90m: CC, CC, CC и ВПХТ + аутоТТСК	2-й рецидив через 1,5 года. Жив, в ЗПР, 16 лет после 1 ре-цидива
6	Общий/III	NHL-BFM90m, K2	79	Первичная (паховые ЛУ, брюш-ная полость)	ALCL-Relapse 2004: CC, CC, CVA и ВПХТ/TOT + аллоТТСК (от совместимого неродственного донора)	Умер от инфекции и РТПХ 4-й степени во 2ПР через 9 мес.
7	Общий/III	NHL-BFM90m, K2	5	Первичная (шейные, параор-тальные ЛУ) + подмышечные ЛУ	NHL-BFM95: CC, CC, CC и ВПХТ + аутоТТСК	2 рецидив через 1 мес. после аутоТТСК. Умер от сепсиса на фоне прогрессирования через 9 мес.
8	ЛГЦ/III	ALCL 99, HR, VBL до 1 года	14	Первичная (средостение, за-брюшинные ЛУ)	ALCL-Relapse 2004: CC, CC	Умер от сепсиса через 2 месяца на фоне неполной ремиссии
9	Общий/I	ALCL 99, SR	4	Первичная (паховые ЛУ) + подмышечные, затылочные ЛУ, кожа	ALCL-Relapse 2004: CC, CC	2-й рецидив после 2 СС. Умер от сепсиса на фоне прогресси-рования через 5 мес.
10	Общий/I	ALCL 99, SR (2 блока)	1,5	Первичная (паховые ЛУ)	NHL-BFM95: CC, AA, BB, CC и ВПХТ/TOT + аутоТТСК	Умер от сепсиса в ПР через 6 мес.

11	ЛГЦ/IV	ALCL 99, HR (4 блока)	3	Молекулярный (NPM/ALK в крови)	ВПХТ/TOT + аллоТТСК (от HLA-совместимого сиблинга)	Жив, в 1 ПР, 7 лет
12	Общий/III	ALCL 99, HR (3 блока)	3	Молекулярный (NPM/ALK в крови)	ВПХТ/TOT + аллоТТСК (от HLA-совместимого сиблинга)	Жива, в 1 ПР, 6 лет
13	ЛГЦ/IV	ALCL 99, HR, VBL до 1 года	17	Первичная (левое легкое)	ALCL-Relapse 2004: CC, CC, CVA и ВПХТ/TOT + аллоТТСК (от HLA-совместимого неродственного донора)	Жив, в 1 ПР, 3 года
14	Общий/III	ALCL 99, HR	7	Новая (ЛУ и мягкие ткани подмышечной области)	ALCL-Relapse 2004: CC, CC, CVA + BV + ВПХТ + аутоТТСК + BV + DL1	Прогрессирование после 2 СС. Жива, во 2ПР, 1,5 года

9	Общий/II	ALCL 99, HR	4	Первичная (паховые ЛУ, кожа)	ALCL-Relapse 2004: CC, CC	Умер от сепсиса на фоне прогрессирования через 5 мес.
10	Общий/II	ALCL 99, SR (2 блока)	1,5	Первичная (паховые ЛУ)	NHL-BFM95: CC, AA, BV, CC и ВПХТ/ТОТ + аутоТТСК	Умер от сепсиса в ПР через 6 мес.

11	ЛПЦ/IV	ALCL 99, HR (4 блока)	3	Молекулярный (NPM/ALK в крови)	ВПХТ/ТОТ + аутоТТСК (от HLA-совместимого сиблинга)	Жив, в 1 ПР, 7 лет
12	Общий/III	ALCL 99, HR (3 блока)	3	Молекулярный (NPM/ALK в крови)	ВПХТ/ТОТ + аутоТТСК (от HLA-совместимого сиблинга)	Жива, в 1 ПР, 6 лет
13	ЛПЦ/IV	ALCL 99, HR, VBL до 1 года	17	Первичная (левое легкое)	ALCL-Relapse 2004: CC, CC, CVA и ВПХТ/ТОТ + аутоТТСК (от HLA-совместимого не-родственного донора)	Жив, в 1 ПР, 3 года
14	Общий/III	ALCL 99, HR	7	Новая (ЛУ и мягкие ткани подмышечной области)	ALCL-Relapse 2004: CC, CC, CVA + BV + ВПХТ + гаплоТТСК + BV + DL	Прогрессирование после 2 СС. Жива, во 2 ПР, 1,5 года
15	Мелкоклеточный/III	ALCL 99, HR, VBL до 1 года	13	Первичная (шейные ЛУ) + мягкие ткани головы, спины, ног	ALCL-Relapse 2004: CC, CC, CVA + BV + ВПХТ + гаплоТТСК	Жив, во 2 ПР, 7 мес.
16	Общий/III	ALCL 99, HR + BV	3	Молекулярный (NPM/ALK в крови)	ALCL-Relapse 2004: CC, CC, CVA + BV + ВПХТ + гаплоТТСК	Жив, во 2 ПР, 11 мес.

Примечания: ЛПЦ – лимфоцитарный, ЛТ – лучевая терапия, ПХТ – полихимиотерапия, ЛУ – лимфатические узлы, БДУ – без дальнейшего уточнения, ВПХТ – высокодозная полихимиотерапия, аутоТТСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ПР – полная ремиссия, ТОТ – тотальное облучение тела, аллоТТСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, АВВД – курс полихимиотерапии (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), СОР – курс полихимиотерапии (циклофосфамид, винкристин, преднизолон), VBL – винбластин, NPM/ALK – нуклеофосмин / киназа анапластической лимфомы, HLA – главный комплекс гистосовместимости, BV – брентуксимаб ведотин, DL – инфузия донорских лимфоцитов. Программы лечения – NHL-BFM90m (K2, K3 – группы риска, В, СС – курсы полихимиотерапии) [4], (NHL-BFM95 (СС – курс полихимиотерапии) [12], ALCL 99 (SR, HR – группы риска) [8, 9], ALCL-Relapse 2004 (СС, CVA – курсы полихимиотерапии) [15].

аллоТГСК в первой линии терапии в связи с неизбежностью скорого развития клинического рецидива.

Тринадцать пациентов получили противорецидивное лечение. Полный клинический ответ был получен в 11 (84,6%) случаях. Прогрессирование на фоне противорецидивного лечения наблюдалось у 2 пациентов, еще у 3 пациентов развился второй рецидив. Показатель 5-летней ОВ для 16 пациентов с прогрессированием/рецидивом составил $41 \pm 13\%$ (медиана наблюдения 8 мес.) (рис. 1).

Троим пациентам в качестве salvage-терапии была проведена только ПХТ (1 пациент умер от сепсиса на фоне неполной ремиссии после 2-го курса СС, у двоих пациентов развился 2-й рецидив до проведения ТГСК).

Десяти пациентам была выполнена ТГСК (аутологичная – 3, аллогенная – 7). После аутоТГСК у 2 пациентов в дальнейшем развился второй рецидив (1 – умер от прогрессирования, 1 – жив после лучевой терапии), и 1 пациент умер от сепсиса в полной ремиссии (ПР). Аллогенная ТГСК была проведена от HLA-совместимого родственного донора 2 пациентам, от HLA-совместимого неродственного донора – 2, и родственная гаплоидентичная (с предварительной манипуляцией – α/β деpleцией) – 3. Признаки острой реакции «трансплантат против хозяина» наблюдались у 3 пациентов (по 1 случаю 1-й степени (кожа), 2-й (кожа, кишечник) и 4-й (кожа, кишечник, печень)). После аллоТГСК рецидивов

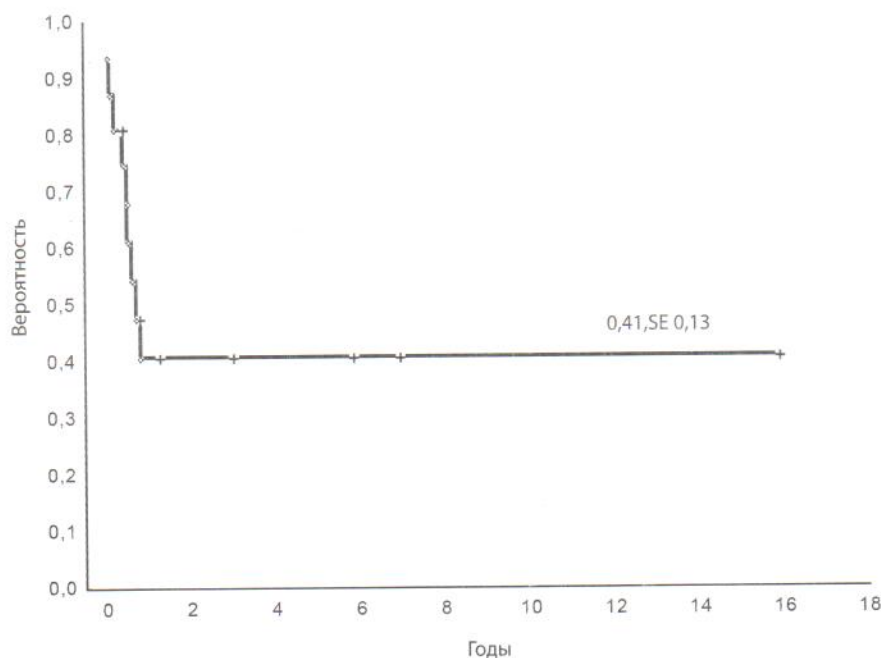


Рис. 1. Вероятность общей выживаемости 16 пациентов с прогрессированием/рецидивом АККЛ

не было, умер от осложнений ОВ для 10 пациентов с рецидивом, в том числе после аллоТГСК (рис. 2). Все пациенты, не полу

АллоТГСК от полностью с выполнена двоим пациентам, МОС-позитивными. Из них у трансплантации была полная клиника и повышение в динамике тов на день +30 после ТГСК ос в крови. На день +60 оба паци дятся под наблюдением соотв щим без признаков рецидива. была проведена аллоТГСК от донора (1 пациент умер от о 3,8 года после ТГСК).

Троим пациентам была в ТГСК (с предварительной мани аллоТГСК получали брентукси ил антиCD30 моноклонально химиопрепарата монометила полимеризации тубулина. Пре экспрессией NPM/ALK в крови противорецидивной ПХТ, а в в крови были также клиничес

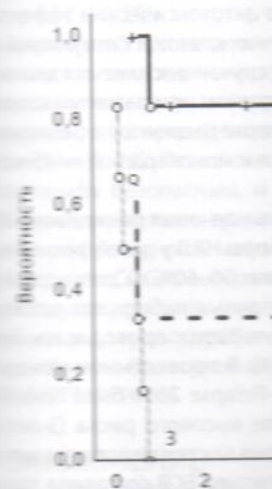


Рис. 2. Вероятность общей выживаемости от проведенной

не было, умер от осложнений 1 пациент, живы 6. Показатель 5-летней ОВ для 10 пациентов с рецидивом, получивших ТГСК, составил $68 \pm 16\%$, в том числе после аллоТГСК – $86 \pm 14\%$ (медиана наблюдения 18 мес.) (рис. 2). Все пациенты, не получившие ТГСК, погибли ($p=0,006$).

АллоТГСК от полностью совместимого родственного донора была выполнена двоим пациентам, которые после 3-го курса ПХТ оставались МОБ-положительными. Из них у 1 ребенка на момент проведения трансплантации была полная клиническая ремиссия, у 1 – частичная ремиссия и повышение в динамике уровня NPM/ALK в крови. У обоих пациентов на день +30 после ТГСК оставался детектируемый уровень NPM/ALK в крови. На день +60 оба пациента стали МОБ-отрицательными и находятся под наблюдением соответственно 7 и 5,9 года после трансплантации без признаков рецидива. Двоим пациентам после достижения 2ПР была проведена аллоТГСК от полностью совместимого неродственного донора (1 пациент умер от осложнений во 2ПР, 1 пациент жив во 2ПР 3,8 года после ТГСК).

Троим пациентам была выполнена родственная гаплоидентичная ТГСК (с предварительной манипуляцией – α/β деплецией). Эти дети перед гаплоТГСК получали брентуксимаб ведотин, представляющий собой конъюгат антиCD30 моноклонального антитела и ковалентно связанного с ним химиопрепарата монометилауристатина Е, являющегося ингибитором полимеризации тубулина. Препарат назначался в связи с сохраняющейся экспрессией NPM/ALK в крови после проведения курсов индукционной противорецидивной ПХТ, а в 1 случае наряду с ростом уровня NPM/ALK в крови были также клинические признаки прогрессирования опухоли.

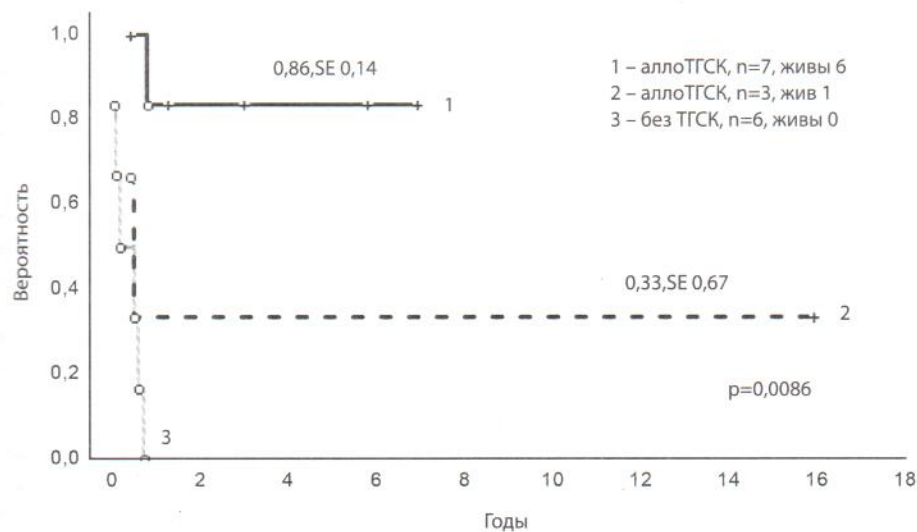


Рис. 2. Вероятность общей выживаемости пациентов с прогрессированием/рецидивом АКЛ в зависимости от проведенного лечения

Пациенты получили 3–4 введения брентуксимаба ведотина в дозе 1,2–1,8 мг/кг 1 раз в 3 недели. Во всех 3 случаях МОБ стала отрицательной, что позволило провести гаплогТГСК пациентам в молекулярной ремиссии. У 1 девочки (см. таблицу, пациент № 14) после трансплантации наступил молекулярный рецидив, в связи с чем она получила 10 введений брентуксимаба ведотина (в дозе 1,2 мг/кг 1 раз в 3 недели с дня +50) и 3 инфузии донорских лимфоцитов [25]. Реакций на введение брентуксимаба ведотина не было. Отмечались признаки умеренной гематологической токсичности (анемия и нейтропения). Эти пациенты находятся в полной клинической и молекулярной ремиссии 1 год, 6 и 3 мес. после ТГСК.

Таким образом, внедрение аллогТГСК в программу противорецидивного лечения АККЛ в нашей клинике, возможность проведения аллогТГСК от различных доноров, внедрение мониторинга МОБ, а также использование таргетного препарата брентуксимаба ведотина позволило как снизить частоту клинических рецидивов, так и улучшить результаты salvage-терапии. За последние 8 лет от АККЛ в Беларуси не умер ни один педиатрический пациент (OS 100% (n=19, 2009–2016 гг.) против 65±9% (n=26, 1992–2008 гг.), p=0,0092).

Рецидивы при АККЛ у детей наступают чаще, чем при других вариантах НХЛ. Причем локальный процесс не является гарантией излечения в дебюте заболевания. Согласно данным международного исследования ALCL99, даже у пациентов с 1-й стадией без радикального удаления опухоли рецидив развился в 30% случаев, как у пациентов с продвинутыми стадиями [26]. В нашей когорте у 5 из 16 пациентов была I или II стадия, из которых жив только 1 пациент, которому недавно была проведена гаплогТГСК.

Для пациентов группы низкого риска согласно протоколу ALCL-Relapse 2004 (поздний рецидив, CD3-негативная опухоль) после монотерапии винбластином была достигнута 3-летняя БСВ 85% [15]. Было доказано, что винбластин обладает не только цитотоксическим эффектом, но также способствует активации дендритных клеток и стимуляции иммунного ответа против ALK [27]. Описаны случаи достижения длительной ремиссии после монотерапии винбластином при развитии второго или последующих рецидивов. В нашей когорте пациентов с рецидивом никто к группе низкого риска не относился и монотерапию винбластином не получал.

В настоящее время «золотого стандарта» лечения рецидивов АККЛ нет. В отличие от других нозологических форм НХЛ у детей, пациенты с рецидивами АККЛ курабельны и имеют шанс 50–60% на долгосрочную выживаемость. В большинстве опубликованных небольших исследований после различных режимов salvage-терапии проводилась ауто- или аллогТГСК после достижения ПР [11–14]. В проведенном международном европейском исследовании ALCL-Relapse 2004 была показана высокая эффективность аллогТГСК в группе высокого риска (3-летняя БСВ после лечения рецидива 64%), в то время как после проведения аутоТГСК в группе промежуточного риска 3-летняя БСВ составила только 41% [15]. Нами была проведена аутоТГСК 3 пациентам, из которых жив только 1 после лечения второго рецидива, развившегося через 4 мес. после трансплантации. В настоящее время аутоТГСК больше не является элементом противорецидивного протокольного лечения.

Преимущества аллогТГСК с против лимфомы», однако высокая стоимость, а также ограниченная доступность. Иницируются исследования по использованию препаратов (анти-CD30 и анти-CD22) для лимфодеплеции трансплантата, что снижает риск развития рецидива в раннем периоде, до развития иммунной реакции. Пациенты могут нуждаться в дополнительной терапии с противоопухолевыми препаратами или таргетными препаратами. Пациенты, получившие до гаплогТГСК брентуксимаба ведотина, имеют хорошую переносимость и хороший рецидив после гаплогТГСК. После комбинированной терапии брентуксимаба ведотина, который является таргетным препаратом, АККЛ также способствует предотвращению реакции «трансплантат против хозяина».

Брентуксимаб ведотин в настоящее время используется для лечения рецидива и рефрактерного заболевания в дозе 1,8 мг/кг 1 раз в 3 недели с курсами ПХТ [17]. В настоящее время брентуксимаб ведотин используется совместно с блоками СНР (циклофосфид) у взрослых пациентов (NCT01771777). В исследовании ALCL99 – у детей (NCT01979536) в успешном применении брентуксимаба ведотина в качестве монотерапии (16 курсов) [19, 25].

Кризотиниб является ингибитором тирозинкиназы ALK. Эффективность при лечении рецидивов АККЛ у детей и подростков получают терапию. Пациенты получают терапию рецидива перед проведением аллогТГСК [21–22, 29]. Пока не известно, является ли кризотиниб безопасным, и какова его эффективность. В настоящее время проводится исследование эффективности кризотиниба в группе COG, в котором пациенты будут диагностированы при диагностике рецидива. Комбинация с кризотинибом (ex vivo) или с брентуксимабом ведотином (NCT01979536).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидивы АККЛ у детей и подростков являются химиочувствительными. Прогноз этих пациентов. Мониторинг и индивидуализированное лечение для предотвращения последующих рецидивов.

Преимущества аллоТГСК связывают с эффектом «трансплантат против лимфомы», однако высокая токсичность и связанная с ней летальность, а также ограниченная доступность этого вида лечения стимулируют исследования по иммунотерапии и внедрение таргетных препаратов (анти-CD30 и анти-ALK) в протоколы лечения АККЛ. Из-за лимфодеплеции трансплантата проведение гаплогенотипированной ТГСК связано с высоким риском развития рецидива в раннем посттрансплантационном периоде, до развития иммунологических реакций. В связи с чем такие пациенты могут нуждаться в дополнительных терапевтических воздействиях с противоопухолевой активностью, таких как инфузии донорских лимфоцитов или таргетная терапия. Трое из наших пациентов получили до гаплогенотипированной ТГСК брентуксимаб ведотин, показавший эффективность и хорошую переносимость. Одна пациентка, развившая молекулярный рецидив после гаплогенотипированной ТГСК, стала МОБ-отрицательной только после комбинированной терапии инфузиями донорских лимфоцитов, инициировавших реакцию «трансплантат против лимфомы», и брентуксимаба ведотина, который кроме противоопухолевого действия на АККЛ также способствует предотвращению развития клинических проявлений реакции «трансплантат против хозяина» [28].

Брентуксимаб ведотин в настоящее время одобрен в США и Европе для лечения рецидива и рефрактерной АККЛ и используется как в качестве монотерапии в дозе 1,8 мг/кг (чаще перед аллоТГСК), так и в комбинации с курсами ПХТ [17]. В настоящее время проводятся исследования по эффективности брентуксимаба ведотина в первой линии терапии совместно с блоками СНР (циклофосфан, доксорубин, преднизолон) у взрослых пациентов (NCT01777152) с АККЛ, или с блоками протокола ALLCL99 – у детей (NCT01979536). Имеются единичные публикации об успешном применении брентуксимаба ведотина в педиатрической онкологии в качестве монотерапии перед или после аллоТГСК (максимум 16 курсов) [19, 25].

Кризотиниб является ингибитором ALK и также доказал свою эффективность при лечении рецидива и рефрактерной АККЛ. Большинство пациентов получают терапию кризотинибом с целью достижения ремиссии перед проведением аллоТГСК или как пролонгированное лечение [21–22, 29]. Пока не известно, является ли прекращение приема кризотиниба безопасным, и какова оптимальная продолжительность лечения. В настоящее время проводятся несколько исследований по оценке эффективности кризотиниба при лечении АККЛ, в том числе трайл группы COG, в котором первичные дети и подростки с АККЛ рандомизируются при диагностике и получают стандартные курсы ПХТ в комбинации с кризотинибом (ежедневный прием на протяжении всего лечения) или с брентуксимабом ведотином (перед каждым из 6 курсов ПХТ) (NCT01979536).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидивы АККЛ у детей и подростков в большинстве случаев являются химиочувствительными. Проведение аллоТГСК в ПР улучшает прогноз этих пациентов. Мониторинг МОБ и иммунотерапия позволяют индивидуализировать противорецидивное лечение и снизить риск развития последующих рецидивов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Reiter A., Schrappe M., Parwaresch R. (1995) Non-hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: Results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol*, vol. 13, pp. 359–372.
2. Liang X., Meech S.J., Odom L.F. (2004) Assessment of t(2;5)(p23;q35) translocation and variants in pediatric ALK+ anaplastic large cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*, vol. 121, pp. 496–506.
3. Brugières L., Le Deley M.C., Pacquement H. (1998) CD30(+) anaplastic large cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood*, vol. 92, pp. 3591–3598.
4. Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M. (2001) Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *Blood*, vol. 97, pp. 3699–3706.
5. Rosolen A., Pilon M., Garaventa A. (2005) Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy: report of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) LNH-92 protocol. *Cancer*, 104, pp. 2133–40.
6. Lowe E.J., Spoto R., Perkins S.L. (2009) Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents: final results of Children's Cancer Group Study 5941. *Pediatr Blood Cancer*, vol. 52, pp. 335–339.
7. Laver J.H., Kravaka J.M., Hutchison R.E. (2005) Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 541–547.
8. Brugières L., Le Deley M.C., Rosolen A. (2009) Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 897–903.
9. Le Deley M.-C., Rosolen A., Williams D. (2010) Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol*, vol. 28, pp. 3987–3993.
10. Alexander S., Kravaka J.M., Weitzman S. (2014) Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*, vol. 61, pp. 2236–2242.
11. Brugières L., Quartier P., Le Deley M.C. (2000) Relapses of childhood anaplastic large cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children – a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann of Oncol*, vol. 11, pp. 53–58.
12. Woessmann W., Zimmermann M., Lenhard M. (2011) Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol*, vol. 29, pp. 3065–3071.
13. Mori T., Takimoto T., Katano N. (2006) Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol*, vol. 132, pp. 594–597.
14. Strullu M., Thomas C., Le Deley M.C. (2015) Hematopoietic stem cell transplantation in relapsed ALK+ anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: a study on behalf of the SFCE and SFGM-TG. *Bone Marrow Transplant*, vol. 50, pp. 795–801.
15. Ruf R., Brugières L., Pilon M. (2015) Risk-adapted therapy for patients with relapsed or refractory ALCL – final report of the prospective ALCL-Relapse trial of the EICNHL. *British J Haematology*, vol. 171, pp. 28.
16. Miyagaki S., Imamura T., Okumura Y. (2015) Successful treatment of relapsed anaplastic large cell lymphoma with vinblastine monotherapy and allo-HSCT with reduced intensity conditioning regimen. *Pediatr Int*, vol. 57, pp. 791–794.
17. Pho B., Advani R., Brice P. (2006) Refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ann Oncol*, vol. 17, pp. 2190–2196.
18. Mikles B., Levine J., Gindoff B. (2006) Relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ann Oncol*, vol. 17, pp. 2190–2196.
19. Koh K.N., Im H.J., Suh J.K. (2006) Large cell lymphoma as a maintenance therapy post-relapse. *Ann Oncol*, vol. 17, pp. 2190–2196.
20. Myakova N., Evstratov D., A. (2006) With Hodgkin's lymphoma experience. *Oncohematology*, vol. 1, pp. 2190–2196.
21. Woss Y.P., Lim M.S., Voss S. (2006) Refractory solid tumours or T consortium study. *Lancet*, vol. 1, pp. 2190–2196.
22. Gambacorti-Passerini C., F. (2006) Anaplastic lymphoma kinase. *Oncohematology*, vol. 1, pp. 2190–2196.
23. Delsol G., Jaffe E.S., Falini B. (2006) of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *WHO Classification of Tumours*, vol. 1, pp. 2190–2196.
24. Murphy S.B. (1990) Classification of lymphomas: dissimilarities. *Ann Oncol*, vol. 1, pp. 2190–2196.
25. Fedorova A., Stegantseva M. (2006) Combined with low dose of methotrexate to sustain clinical remission. *Therapy*, vol. 8 [Epub ahead of print], pp. 2190–2196.
26. Attarbaschi A., Mann G., Rosolen A. (2006) Excellent prognosis in childhood anaplastic large cell lymphoma. *Ann Oncol*, vol. 17, pp. 2190–2196.
27. Tanaka H., Matsushima H. (2006) Unique chemotherapeutic approach to anaplastic large cell lymphoma. *Ann Oncol*, vol. 17, pp. 2190–2196.
28. Theurich S., Malcher J., V. (2006) Lymphocyte infusions for relapsed anaplastic large cell lymphoma: transplantation induces tumor remission. *Ann Oncol*, vol. 17, pp. 2190–2196.
29. Gambacorti-Passerini C., M. (2006) Following crizotinib discontinuation. *Ann Oncol*, vol. 17, pp. 2190–2196.

17. Pro B., Advani R., Brice P. (2012) Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of phase II study. *J Clin Oncol*, vol. 30, pp. 2190–2196.
18. Mikles B., Levine J., Gindin T. (2014) Brentuximab vedotin (SGN-35) in a 3-year-old child with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol*, vol. 36, pp. 85–87.
19. Koh K.N., Im H.J., Suh J.K. (2015) Successful use of brentuximab vedotin for refractory anaplastic large cell lymphoma as a bridging therapy to haploidentical stem cell transplantation and maintenance therapy post-transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, vol. 62, pp. 1063–1065.
20. Myakova N., Evstratov D., Abramov D. (2016) Brentuximab vedotin in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma – literature review and own experience. *Oncohematology*, vol. 11, pp. 8–13.
21. Mosse Y.P., Lim M.S., Voss S.D. (2013) Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol*, vol. 14, pp. 472–480.
22. Gambacorti-Passerini C., Farina F., Stasia A. (2014) Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst*, vol. 106, djt378.
23. Delsol G., Jaffe E.S., Falini B. (2008) *Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France, 4th edition, pp. 312–316.
24. Murphy S.B. (1990) Classification, staging and results of treatment of childhood non-Hodgkins lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*, vol. 7, pp. 332–338.
25. Fedorova A., Stegantseva M., Minakovskaya N. (2017) Brentuximab vedotin monotherapy and combined with low dose donor lymphocyte infusion to control minimal residual disease and sustain clinical remission in a child with relapsed anaplastic large cell lymphoma. *J Cancer Therapy*, vol. 8 [Epub ahead of print].
26. Attarbaschi A., Mann G., Rosolen A. (2011) Limited stage I disease is not necessarily indicative of an excellent prognosis in childhood anaplastic large cell lymphoma. *Blood*, vol. 117, pp. 5616–5619.
27. Tanaka H., Matsushima H., Mizumoto N. (2009) Dual therapeutic efficacy of vinblastine as a unique chemotherapeutic agent capable of inducing dendritic cell maturation. *Cancer Research*, vol. 69, pp. 6987–6994.
28. Theurich S., Malcher J., Wennhold K. (2013) Brentuximab vedotin combined with donor lymphocyte infusions for early relapse of Hodgkin lymphoma after allogeneic stem-cell transplantation induces tumor-specific immunity and sustained clinical remission. *J Clin Oncol*, vol. 31, pp. 59–63.
29. Gambacorti-Passerini C., Mussolin L., Brugieres L. (2016) Abrupt relapse of ALK+ lymphoma following crizotinib discontinuation. *N Engl J Med*, vol. 374, pp. 95–96.

Поступила/Received: 03.08.2017

Контакты/Contacts: alina_fedorova@list.ru

