

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-22-31

© 2023 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.10.2022
Принята к печати 13.01.2023

Лечение рецидивирующей и рефрактерной анапластической крупноклеточной лимфомы, экспрессирующей киназу анапластической лимфомы: опыт одного Центра

А.Н. Галимов, Е.Е. Лепик, А.В. Козлов, А.Г. Геворгян, И.В. Казанцев, Т.В. Юхта, В.В. Байков, А.Н. Швецов, И.Ю. Николаев, П.С. Толкунова, Н.Б. Михайлова, К.В. Лепик, Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

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

Контактная информация:

Галимов Александр Наилевич,
врач-педиатр НИИ детской онкологии,
гематологии и трансплантологии
им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6/8
E-mail: 94ga194@gmail.com

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), экспрессирующая киназу анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK) (ALK⁺ АККЛ) – это редкий вид лимфом, которые составляют 10–15% всех неходжкинских лимфом у детей и 2–3% – у молодых взрослых. Рефрактерное и рецидивирующее (Р-Р) течение встречается еще реже (25–40% случаев). Стандартов лечения Р-Р ALK⁺ АККЛ не разработано. В дебюте ALK⁺ АККЛ характерны распространенные стадии болезни с экстранодальным поражением (кожа, мягкие ткани, кости, легкие, печень, селезенка и костный мозг), наличие В-симптомов. Чаще болеют мужчины. Гистологически выделяют 2 морфологических типа – общий (common type) (65% случаев) и редкий (non common type), который ассоциирован с худшим прогнозом. Часто ALK⁺ АККЛ ассоциированы с t(2;5) и t(1;2), что приводит к образованию химерных белков NPM-ALK и TPM3-ALK соответственно. Данные по терапии Р-Р ALK⁺ АККЛ ограничены. Ранее была продемонстрирована высокая эффективность таргетной терапии (брентуксимаб ведотин (БВ), ингибиторы ALK) и риск-адаптированной химиотерапии с использованием трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для консолидации ремиссии. Начиная с 2002 г., в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой проходили лечение 15 пациентов с Р-Р ALK⁺ АККЛ. В 14 (93%) случаях был обычный морфологический тип (common type), в 1 (7%) – редкий морфологический тип (non common type) – гистиоцитарный. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Экспрессия CD3 на опухолевых клетках присутствовала у 4 (27%) пациентов, отсутствовала у 8 (53%), у 3 (20%) – нет данных. Медиана возраста на момент постановки диагноза 26 лет (11 месяцев – 37 лет). Медиана наблюдения от момента постановки диагноза составила 9 (1–19) лет. Взрослых пациентов (> 18 лет) было 9 (60%), детей (< 18 лет) – 6 (40%). Пациентов мужского пола – 10 (67%), женского – 5 (33%). В дебюте заболевания (согласно классификации St. Jude у детей, Ann Arbour – у взрослых) ранние стадии (II) диагностированы у 2 (13%) пациентов, распространенные (III и IV) – у 2 (13%) и 11 (74%) соответственно. У 13 (86%) больных было экстранодальное поражение. В 4 (27%) случаях наблюдалось рефрактерное течение заболевания (прогрессия в первые 3 мес или отсутствие полной ремиссии на фоне терапии 1-й линии), в остальных 11 (73%) – рецидивирующее. Ранний рецидив (< 12 мес после достижения ремиссии) зарегистрирован у 6 пациентов, поздний (> 12 мес) – у 5; локальный (1 анатомическая область) – у 7, системный – у 4. Пациенты получили от 2 до 7 линий терапии (медиана 4). В качестве 1-й линии терапии использовали протоколы на основе NHL-BFM ($n = 9$; 60%), CHOP ($n = 5$; 33%) и HyperCVAD ($n = 1$; 7%). В качестве 2-й линии терапии у 8 (53%) пациентов проводили протоколы на основе NHL-BFM, GDP – у 2 (13%), DHAP – у 1 (7%), у 1 (7%) – метотрексат (MTX) + винбластин (V), у 1 (7%) – бендамустин в монорежиме; химиотерапию в комбинации с таргетными препаратами получили 2 (13%) пациента (GDP + БВ – 1, NHL-BFM + кризотиниб – 1). В качестве 3-й и последующих линий терапии использовали различные схемы полихимиотерапии ($n = 5$; 33%) и химиотерапию в комбинации с таргетными препаратами ($n = 10$; 67%). Пять (33%) пациентов получали терапию ингибитором ALK (кризотиниб – 4, церитиниб – 1). У 7 (46%) человек использовали БВ (монотерапия – 4, в комбинации с химиотерапией – 3). Медиана линий терапии перед аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) составила 2 (2–3), перед аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) – 3 (3–4). Ауто-ТГСК была выполнена у 11 (73%) пациентов, алло-ТГСК – у 9 (60%) (от совместимого неродственного донора – у 6, от совместимого родственного – у 2, от гаплоидентичного – у 1). Одному пациенту в качестве поддерживающей терапии были введены NK-клетки от гаплоидентичного донора. Алло-ТГСК в 5 (33%) случаях была проведена после предшествующей ауто-ТГСК. В качестве режима кондиционирования (РК) при ауто-ТГСК в 5 (45%) случаях использовали ВЕАМ (кармустин – 300 мг/м², этопозид – 800 мг/м², цитозар – 1600 мг/м², мелфалан – 140 мг/м²), в 5 (45%) – ВеЕАМ (бендамустин – 320 мг/м², этопозид – 800 мг/м², цитозар – 1600 мг/м², мелфалан – 140 мг/м²), в 1 (10%) – ВuСу (циклофосфан – 100 мг/кг, бусульфид – 14 мг/кг). При алло-ТГСК у 7 (78%) пациентов РК включал FluBenda (флударабин – 90–150 мг/м², бендамустин – 390 мг/м²), профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на основе посттрансплантационного циклофосфана и ингибиторов кальциневрина, у

1 (11%) – PK FluMel (флударабин – 150 мг/м², мелфалан – 140 мг/м²), профилактику РТПХ – CsA/MTX (циклоsporин А, метотрексат), в 1 (11%) случае РК и профилактика РТПХ были неизвестны. Общий ответ на 2-ю линию терапии был у 10 (67%) пациентов: полный – у 7 (47%), частичный – у 3 (20%). Из 7 больных, которые получали БВ в разных линиях терапии, у 5 достигнут полный ответ. После назначения 5 пациентам ингибиторов ALK в 4 случаях достигнут полный ответ. Долгосрочная десятилетняя общая выживаемость (ОВ) всех пациентов составила 90% (95% доверительный интервал (ДИ) 47–99). Десятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) после 2-й линии терапии – 39% (95% ДИ 13–64). Десятилетняя ОВ и ВБП после ауто-ТГСК составили 100% и 35% (95% ДИ 8–64) соответственно. Пятилетняя ОВ после алло-ТГСК – 85% (95% ДИ 33–98), ВБП – 60% (95% ДИ 19–85). После ауто-ТГСК у 4 из 11 пациентов развился рецидив, у 2 отмечена прогрессия заболевания. Медиана до развития рецидива/прогрессии составила 8 (6–27) мес. После алло-ТГСК у 3 из 9 пациентов развился рецидив (медиана 8 (6–17) мес). У 2 человек была достигнута повторная ремиссия (в одном случае после назначения церитиниба, во втором – после удаления очага, лучевой терапии и назначения кризотиниба), 1 пациент в исследовании погиб от прогрессии заболевания через 17 мес после алло-ТГСК. Все 6 человек, которые были в полной ремиссии перед алло-ТГСК, ее сохраняют. У 5 пациентов из 9 отмечалось развитие острой РТПХ II степени с поражением кожи, хронической РТПХ не было. Осложнения после химиотерапии и ауто-ТГСК являлись стандартными и контролируемыми и не были предметом изучения данной работы. Учитывая высокую вероятность развития резистентности к ингибиторам ALK, высокий риск рецидива после БВ, таргетная терапия должна применяться как подготовка к ТГСК. Применение ингибиторов ALK и БВ в нашей работе сопровождалось достижением повторной ремиссии у 80% и 71% пациентов соответственно. Было показано, что даже при значительной предлеченности пациентов с ALK⁺ АККЛ, в отличие от других неходжкинских лимфом, излечивается значительная часть пациентов, особенно при использовании алло-ТГСК. Тем не менее мы считаем, что ауто-ТГСК также может рассматриваться для консолидации ремиссии, так как показатели ОВ при ауто-ТГСК и алло-ТГСК сопоставимы (100% и 85% соответственно). Более того, ауто-ТГСК может рассматриваться при отсутствии полностью совместимого донора, т. е. при наличии только альтернативного донора (гаплоидентичного и частично совместимого), так как данных по применению гаплоидентичной ТГСК при АККЛ недостаточно. Это направление представляет интерес для дальнейшего изучения. Нами продемонстрирована возможность проведения немиелоаблативного ПК перед алло-ТГСК (FluVenda) у пациентов с P-P ALK⁺ АККЛ и его сопоставимая эффективность с миелоаблативными РК в сравнении с историческим контролем. Показано, что статус перед ТГСК оказывал статистически значимое влияние на ВБП (лучший прогноз в случае полной ремиссии). В то же время другие факторы не оказывали влияния на прогноз. Вероятно, это связано с относительно небольшим числом пациентов, включенных в исследование. P-P ALK⁺ АККЛ является заболеванием с относительно благоприятным прогнозом даже у значительно предлеченных пациентов. Таргетная терапия – это важный и эффективный способ подготовки к ТГСК. Алло-ТГСК обладает большей эффективностью по сравнению с ауто-ТГСК, однако последняя также может рассматриваться как возможная опция терапии.

Ключевые слова: рецидивирующее течение, рефрактерное течение, анапластическая крупноклеточная лимфома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, брентуксимаб ведотин, ингибиторы ALK

Галимов А.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 22–31. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-22-31

The treatment of relapsed/refractory anaplastic large cell lymphoma expressing the anaplastic lymphoma kinase: a single-center experience

A.N. Galimov, E.E. Lepik, A.V. Kozlov, A.G. Gevorgyan, I.V. Kazantsev, T.V. Yukhta, V.V. Baykov, A.N. Shvetsov, I.Yu. Nikolayev, P.S. Tolkunova, N.B. Mikhaylova, K.V. Lepik, Yu.A. Punanov, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

R.M. Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, Saint-Petersburg

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) expressing the anaplastic lymphoma kinase (ALK) (ALK⁺ ALCL) is a rare type of lymphoma which comprises 10–15% of all non-Hodgkin lymphomas in children and 2–3% in young adults. Relapsed/refractory disease occurs even more rarely (25–40% of all cases). There is as yet no standard treatment for relapsed/refractory ALK⁺ ALCL. Patients with ALK⁺ ALCL usually present at advanced stages of the disease with extranodal involvement (skin, soft tissues, bones, lungs, liver, spleen and bone marrow) and B symptoms. ALK⁺-positive ALCL affects males more often than females. There are two morphological variants: the common type (65% of cases) and the non-common type which is associated with a poorer prognosis. ALK⁺ ALCLs are often associated with t(2;5) and t(1;2), resulting in the formation of the NPM-ALK and the TPM3-ALK fusion proteins, respectively. Data about the treatment of relapsed/refractory ALK⁺ ALCL are limited. Earlier, targeted therapies (brentuximab vedotin (BV), ALK inhibitors) and risk-adapted chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for remission consolidation were shown to be highly effective. A total of 15 patients with relapsed/refractory ALK⁺ ALCL were treated at the R.M. Gorbacheva Research Institute starting from 2002. Fourteen (93%) patients had ALK-positive ALCL of common morphology and one (7%) patient had the non-common variant (histiocytic). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Pavlov University. The expression of CD3 on tumor cells was assessed (CD3 positive: $n = 4$ (27%), CD3 negative: $n = 8$ (53%), no data: $n = 3$ (20%). The median age at the diagnosis was 26 years (11 months– 37 years). The median follow-up from the diagnosis was 9 years (1–19 years). Nine (60%) patients were aged > 18 years and six (40%) patients were aged < 18 years. There were 10 (67%) males and 5 (33%) females. At onset, 2 (13%) patients were diagnosed with early-stage disease (stage II), while the others were diagnosed with advanced-stage disease: 2 (13%) patients had stage III disease and 11 (74%) had stage IV disease. Staging was performed according to the St. Jude staging system (in children) and the Ann Arbor staging classification (in adults). Thirteen (86%) patients had extranodal involvement. Four (27%) patients had refractory disease (progression within the first three months or the absence of complete remission after the first-line treatment) and the rest 11 (73%) patients had recurrent ALK-positive ALCL. Six patients developed early relapse (< 12 months after remission was achieved); 5 patients had late relapse (after > 12 months of remission); local (1 site) and systemic relapses were diagnosed in 7 and 4 patients, respectively. Our patients received from 2 to 7 lines of treatment (the median is 4). In the first line of therapy, the patients were treated according to NHL-BFM based regimens ($n = 9$; 60%), the CHOP ($n = 5$; 33%), and the HyperCVAD ($n = 1$; 7%) protocols. In the second line of therapy, 8 (53%) patients were

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 12.10.2022

Accepted 13.01.2023

Correspondence:

Alexander N. Galimov,
a pediatrician at the R.M. Gorbacheva
Research Institute, Pavlov University
Address: 6/8, Leo Tolstoy Street,
197022, St. Petersburg
E-mail: 94gal94@gmail.com

treated according to NHL-BFM based regimens; 2 (13%) patients were treated with GDP; 1 (7%) patient received DHAP chemotherapy; 1 (7%) patient received a combination of methotrexate and vinblastine (MTX + V); 1 (7%) patient received bendamustine as a single agent. Two (13%) patients were treated with chemotherapy in combination with targeted drugs (GDP + BV, $n = 1$; NHL-BFM + crizotinib, $n = 1$). As a third or subsequent line of treatment, the patients received a variety of chemotherapy regimens ($n = 5$; 33%) and chemotherapy in combination with targeted drugs ($n = 10$; 67%). Five (33%) patients underwent ALK-inhibitor therapy (crizotinib ($n = 4$) and ceritinib ($n = 1$)). Seven (46%) patients were treated with BV (BV as a single agent ($n = 4$) and BV + chemotherapy ($n = 3$)). The median number of treatment lines before autologous HSCT (auto-HSCT) and allogeneic HSCT (allo-HSCT) was 2 (2–3) and 3 (3–4), respectively. Auto-HSCT was carried out in 11 (73%) cases. Nine (60%) patients underwent allo-HSCT (from a matched unrelated donor ($n = 6$), from a matched related donor ($n = 2$), and from a haploidentical donor ($n = 1$)). One patient received NK cells from a haploidentical donor as maintenance. In 5 (33%) cases, allo-HSCT was carried out following auto-HSCT. The conditioning regimens (CR) used for auto-HSCT included BEAM (carmustine – 300 mg/m², etoposide – 800 mg/m², Cytosar – 1600 mg/m², melphalan – 140 mg/m²) – in 5 (45%) patients; BeEAM (bendamustine – 320 mg/m², etoposide – 800 mg/m², Cytosar – 1600 mg/m², melphalan – 140 mg/m²) – in 5 (45%) patients; and BuCy (Cyclophosphan – 100 mg/kg, busulfan – 14 mg/kg) – in 1 (10%) case. Seven (78%) patients undergoing allo-HSCT received the FluBenda conditioning regimen (fludarabine – 90–150 mg/m², bendamustine – 390 mg/m²) and post-transplant Cyclophosphan and calcineurin inhibitors for the prevention of graft-versus-host disease (GVHD) ($n = 7$; 78%); one (11%) patient received the FluMel regimen (fludarabine – 150 mg/m², melphalan – 140 mg/m²) and CsA/MTX (Cyclosporin A, methotrexate) for GVHD prevention; and in 1 case (11%) data on the RC and GVHD prophylaxis were missing. Overall response to the second line of treatment was achieved in 10 (67%) patients, with complete response observed in 7 (47%) cases, and partial response – in 3 (20%) cases. Five out of the 7 patients treated with BV during different lines of therapy managed to achieve complete response. Four out of the 5 patients who had undergone treatment with ALK inhibitors, demonstrated complete response. The 10-year overall survival (OS) rate of the study patients reached 90% (95% confidence interval (CI) 47–99). The 10-year progression-free survival (PFS) rate after the second line of treatment was 39% (95% CI 13–64). The 10-year OS and PFS rates after auto-HSCT were 100% and 35% (95% CI 8–64) respectively. The 5-year OS following allo-HSCT was 85% (95% CI 33–98), while PFS was 60% (95% CI 19–85). Four out of the 11 patients who had undergone auto-HSCT relapsed, and 2 patients progressed. Median time to relapse/progression was 8 (6–27) months. Three out of the 9 patients who had been treated with allo-HSCT ended up relapsing (median time: 8 (6–17) months). Two patients achieved repeated remission (in one case, it was the result of treatment with ceritinib, while in the other case it became possible after the resection of the lesion, radiotherapy and prescription of crizotinib), and 1 study patient died as a result of disease progression 17 months after allo-HSCT. The 6 patients who had achieved complete remission before undergoing allo-HSCT, are still in CR. Five out of the 9 patients developed grade I–II acute GVHD with skin involvement but did not show any signs of chronic GVHD. The observed complications of chemotherapy and auto-HSCT were standard and manageable and were not the focus of attention in this study. Taking into account the high probability of developing resistance to ALK inhibitors and the high risk of relapse after treatment with BV, targeted therapy should be used to prepare patients for HSCT. The use of ALK inhibitors and BV in our study led to repeated remission in 80% and 71% patients respectively. It was demonstrated that in the majority of cases even heavily pretreated patients with ALK⁺ ALCL can be cured (which is not the case with other non-Hodgkin lymphomas), especially if allogeneic HSCT (allo-HSCT) is carried out. Still, we think that auto-HSCT can also be considered for remission consolidation since OS rates following auto-HSCT and allo-HSCT are comparable (100% and 85%). Moreover, auto-HSCT can also be a valid option in the absence of a fully matched donor, i.e. when only an alternative (haploidentical or partially matched) donor is available, since the use of haploidentical HSCT in ALCL patients has not been studied well enough yet. Further research on the matter is warranted. It was demonstrated that a non-myeloablative conditioning regimen before allo-HSCT (FluBenda) could be opted for in patients with relapsed/refractory ALK⁺ ALCL and that it was similarly effective as myeloablative RC when compared with a historical control group. Disease status before HSCT was proven to have a statistically significant influence on PFS (the best prognosis was associated with complete remission). At the same time, other factors did not impact the prognosis. This may be explained by the relatively small number of patients included in the study. Relapsed/refractory ALK⁺ ALCL is a disease with a relatively good prognosis even in heavily pretreated patients. Targeted therapy is a very important and effective step in preparation for HSCT. Allo-HSCT is more effective than auto-HSCT but the latter can also be considered a valid therapeutic option.

Key words: relapsed disease, refractory disease, anaplastic large cell lymphoma, hematopoietic stem cell transplantation, brentuximab vedotin, ALK inhibitors

Galimov A.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 22–31.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-22-31

Анапластические крупноклеточные лимфомы (АККЛ) – группа злокачественных опухолей лимфоидного происхождения, которые составляют 10–15% всех неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей и 2–3% – у молодых взрослых [1]. Экспрессия киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK) носит переменный характер и обнаруживается у детей и взрослых с АККЛ в 55–85% случаев [2]. После стандартной химиотерапии (ХТ) 1-й линии у 25–40% пациентов с АККЛ, экспрессирующей ALK (ALK⁺ АККЛ), развивается рецидив. Стандартов лечения рецидивирующей и рефрактерной (Р-Р) ALK⁺ АККЛ не разработано. В нашей статье приводятся обзор литературы и опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России по лечению Р-Р ALK⁺ АККЛ.

ALK⁺ АККЛ – это агрессивная периферическая Т-клеточная НХЛ, которая характеризуется поражением лимфатических узлов. Экстранодальные локализации преимущественно представлены пора-

жением кожи, мягких тканей, костей, легких, печени, селезенки и костного мозга. Поражение центральной нервной системы встречается редко. В-симптомы отмечаются примерно у половины пациентов. АККЛ чаще встречается у лиц мужского пола. Выделяют локализованную и распространенную (III и IV стадии заболевания) формы заболевания. В дебюте заболевания чаще диагностируются распространенные стадии [3, 4]. Гистологически выделяют 2 морфологических типа – общий (common type) (встречается в 65% случаев) и редкий (non common type), который представлен несколькими гистологическими вариантами: гистиоцитарным, мелкоклеточным, смешанно-клеточным (в 1 пораженной зоне сочетает несколько вариантов), гигантским (напоминающий лимфому Ходжкина), саркомоподобным. Редкие гистологические варианты ALK⁺ АККЛ ассоциированы с худшим прогнозом [5]. Отличительными иммуногистохимическими особенностями АККЛ являются значимая экспрессия CD30, переменная

экспрессия Т-клеточных маркеров (CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) при отсутствии В-клеточных и гистиоцитарных маркеров. Часто ALK⁺ АККЛ ассоциированы с t(2;5) с образованием химерного гена *NPM-ALK* (75–80%) и с t(1;2) с образованием химерного гена *TPM3-ALK* (12–18%), которые способствуют активации клеточных сигнальных путей, в частности Jak/STAT3/pSTAT3^{tyr705} [6, 7]. Мониторинг химерного белка NPM-ALK позволяет оценивать минимальную диссеминированную болезнь в крови и/или костном мозге больных. Общая выживаемость (ОВ) больных без минимальной диссеминированной болезни выше в 1,5 раза [8]. Неблагоприятными прогностическими факторами являются экспрессия Т-клеточного маркера CD3, CD8, активация сигнального пути pSTAT3^{tyr705} [9–11]. Известно, что экспрессия ALK при АККЛ сопряжена с более благоприятным прогнозом [12]. В отличие от других вариантов НХЛ при развитии Р-Р ALK⁺ АККЛ прогноз остается относительно благоприятным ввиду высокой эффективности химиотерапии, таргетной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [13, 14]. В качестве терапии 2-й линии Р-Р АККЛ может применяться риск-адаптированная стратегия ХТ с использованием ТГСК для консолидации ремиссии. Из-за меньшей частоты рецидивов предпочтительнее использовать аллогенную ТГСК (алло-ТГСК), чем аутологичную ТГСК (ауто-ТГСК) [15]. В то же время преимуществом ауто-ТГСК является более низкая трансплантационная летальность. В случае рецидива после ауто-ТГСК в дальнейшем обычно возможно достижение очередной ремиссии с помощью таргетной терапии. Важной особенностью ALK⁺ АККЛ является то, что в отличие от всех других видов лимфом алло-ТГСК может рассматриваться у больных вне ремиссии, так как эта опция эффективна у части пациентов с активным заболеванием [15, 16]. Особую роль в лечении Р-Р ALK⁺ АККЛ играет таргетная терапия: брентуксимаб ведотин (БВ) (анти-CD30) и ингибиторы ALK (кризотиниб, церитиниб). Эти препараты улучшили результаты лечения пациентов с АККЛ и в будущем могут дополнить или даже заменить текущий стандарт лечения [14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Начиная с 2002 г., в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой проходили лечение 15 пациентов с Р-Р ALK⁺ АККЛ. В 14 (93%) случаях был установлен обычный морфологический тип (common type), в 1 (7%) случае диагностирован редкий морфологический тип (non common type) – гистиоцитарный. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ

ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Экспрессия CD3 на опухолевых клетках присутствовала у 4 (27%) пациентов, отсутствовала у 8 (53%), у 3 (20%) – нет данных. Характеристика пациентов представлена в *таблице 1*. Медиана возраста на момент постановки диагноза 26 лет (11 месяцев – 37 лет). Медиана наблюдения за пациентами от момента постановки диагноза составила 9 (1–19) лет. Взрослых пациентов (> 18 лет) было 9 (60%), детей (< 18 лет) – 6 (40%). Пациентов мужского пола было в 2 раза больше – 10 (67%), чем женского – 5 (33%). В дебюте заболевания (согласно классификации St. Jude у детей, Ann Arbour – у взрослых) ранние стадии (II) диагностированы у 2 (13%) пациентов, распространенные (III и IV) – у 2 (13%) и 11 (74%) соответственно. В дебюте заболевания у 13 (86%) пациентов отмечено экстранодальное поражение, при этом центральная нервная система и костный мозг были вовлечены в 4 (27%) и 1 (7%) случае соответственно. У 4 (27%) пациентов отмечали рефрактерное течение заболевания (прогрессия в первые 3 мес или отсутствие полной ремиссии на фоне терапии 1-й линии). У остальных больных был диагностирован рецидив ($n = 11$; 73%), при этом у 6 (40%) – ранний (< 12 мес после достижения ремиссии) и у 5 (33%) – поздний (> 12 мес). В 4 (27%) случаях развились системные рецидивы, в 7 (46%) – локальные (1 анатомическая область). Пациенты получили от 2 до 7 линий терапии (медиана 4). В качестве 1-й линии терапии использовали протоколы на основе NHL-BFM ($n = 9$; 60%), CHOP ($n = 5$; 33%) и HyperCVAD ($n = 1$; 7%). В качестве 2-й линии терапии у 8 (53%) пациентов проводили протоколы на основе NHL-BFM, GDP – у 2 (13%), DHAP – у 1 (7%), метотрексат (MTX) + винбластин (V) – у 1 (7%), бендамустин в монорежиме – у 1 (7%); ХТ в комбинации с таргетными препаратами получили 2 (13%) пациента (GDP + БВ – 1, NHL-BFM + кризотиниб – 1). В качестве 3-й и последующих линий терапии использовали различные схемы полихимиотерапии ($n = 5$; 33%) и ХТ в комбинации с таргетными препаратами ($n = 10$; 67%). Пять (33%) пациентов получали терапию ингибитором ALK (кризотиниб – 4, церитиниб – 1). В 7 (46%) случаях использовали БВ (монотерапия – 4, в комбинации с ХТ – 3). Медиана линий терапии перед ауто-ТГСК составила 2 (2–3), перед алло-ТГСК – 3 (3–4). Ауто-ТГСК была выполнена у 11 (73%) человек, алло-ТГСК – у 9 (60%) (от совместимого неродственного донора – у 6, от совместимого родственного – у 2, от гаплоидентичного – у 1). Одному пациенту в качестве поддерживающей терапии были введены NK-клетки от гаплоидентичного донора. Алло-ТГСК в 5 (33%) случаях была проведена после предшествующей ауто-ТГСК. В качестве режима кондиционирования

(РК) при ауто-ТГСК в 5 (45%) случаях использовали ВЕАМ (кармустин – 300 мг/м², этопозид – 800 мг/м², цитозар – 1600 мг/м², мелфалан – 140 мг/м²), в 5 (45%) – ВеАМ (бендамустин – 320 мг/м², этопозид – 800 мг/м², цитозар – 1600 мг/м², мелфалан – 140 мг/м²), в 1 (10%) – ВuСу (циклофосфан – 100 мг/кг, бусульфан – 14 мг/кг). Наиболее частый РК при алло-ТГСК включал FluVenda (флударабин – 90–150 мг/м², бендамустин – 390 мг/м²), профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на основе посттрансплантационного циклофосфана и ингибиторов кальциневрина ($n = 7$; 78%), у

1 (11%) пациента РК включал FluMel (флударабин – 150 мг/м², мелфалан – 140 мг/м²), профилактику РТПХ – CsA/MTX (циклоспорин А, метотрексат). В 1 (11%) случае РК и профилактика РТПХ неизвестны. Ответ на лечение оценивали по критериям Lugano [17]. Статистический анализ выполняли с помощью программы Easy R. Главными целями исследования были ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП), которые рассчитывали с использованием метода Каплана–Майера, разницу в параметрах анализировали на основании log-rank-критерия.

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1
Patient characteristics

Пациент Patient	Возраст на момент постановки диагноза Age at diagnosis	Терапия Therapy	Количество линий терапии перед последней ТГСК The number of treatment lines before the last HSCT	Статус перед последней ТГСК Disease status before the last HSCT	Последняя или единственная ТГСК The last HSCT	Длительность наблюдения от последней ТГСК, мес Follow-up period from the last HSCT, months	Статус на момент последнего контакта Disease status at the last visit
1	2	3	4	5	6	7	8
№1	11 месяцев 11 months	NHL-BFM-90, NHL-BFM-90, COP, ауто-ТГСК, БВ, алло-ТГСК NHL-BFM-90, NHL-BFM-90, COP, auto-HSCT, BV, allo-HSCT	4	ПО CR	Алло-ТГСК Allo-HSCT	78	Жив, ремиссия Alive in remission
№2	3 года 3 years	ALCL-99, ALCL-relapse 2004, ауто-ТГСК ALCL-99, ALCL-relapse 2004, auto-HSCT	2	ПО CR	Ауто-ТГСК Auto-HSCT	6	Жив, ремиссия Alive in remission
№3	7 лет 7 years	NHL-BFM-95, NHL-BFM-90, ICE, ауто-ТГСК + MTX + V + НК-клетки, EURO-LB2002, CHOP, MTX + AraC + Деха + ЛТ, CNOP NHL-BFM-95, NHL-BFM-90, ICE, auto-HSCT + MTX + V + NK cells, EURO-LB2002, CHOP, MTX + AraC + Dexa + RT, CNOP	3	ПО CR	Ауто-ТГСК Auto-HSCT	152	Жив, ремиссия Alive in remission
№4	8 лет 8 years	NHL-BFM, ALCL-Rez-2016 + кризотиниб, СС + кризотиниб, алло-ТГСК, ЛТ + кризотиниб NHL-BFM, ALCL-Rez-2016 + crizotinib, allo-HSCT, RT + crizotinib	3	ЧО PR	Алло-ТГСК Allo-HSCT	18	Жив, ремиссия Alive in remission
№5	11 лет 11 years	NHL-BFM-95, NHL-BFM 95 + ICE, ауто-ТГСК, БВ, алло-ТГСК, ЛТ NHL-BFM-95, NHL-BFM 95 + ICE, auto-HSCT, BV, allo-HSCT, RT	3	ПО CR	Алло-ТГСК Allo-HSCT	59	Жив, ремиссия Alive in remission
№6	12 лет 12 years	NHL-BFM-2012, MTX + V, ICE + БВ, ауто-ТГСК + кризотиниб, ViGePP + БВ + кризотиниб, алло-ТГСК NHL-BFM-2012, MTX + V, ICE + BV, auto-HSCT + crizotinib, ViGePP + BV + crizotinib, allo-HSCT	4	ПЗ PD	Алло-ТГСК Allo-HSCT	11	Жив, ремиссия Alive in remission
№7	24 года 24 years	CHOEP, GDP, Be + кризотиниб, алло-ТГСК CHOEP, GDP, Be + crizotinib, allo-HSCT	3	ПО CR	Алло-ТГСК Allo-HSCT	3	Жив, ремиссия Alive in remission
№8	26 лет 26 years	R-CHOP, R-DexaBEAM, ауто-ТГСК + кризотиниб R-CHOP, R-DexaBEAM, auto-HSCT + crizotinib	2	ЧО PR	Ауто-ТГСК Auto-HSCT	174	Жив, ремиссия Alive in remission
№9	28 лет 28 years	NHL-BFM-90, GDP, GIFOX, алло-ТГСК, DLI, гемцитабин + DLI + ЛТ, БВ + DLI, церитиниб NHL-BFM-90, GDP, GIFOX, allo-HSCT, DLI, gemcitabine + DLI + RT, BV + DLI	3	ПЗ PD	Алло-ТГСК Allo-HSCT	108	Жив, ремиссия Alive in remission
№10	34 года 34 years	CHOEP, NHL-BFM-90, ауто-ТГСК CHOEP, NHL-BFM-90, auto-HSCT	2	ПО CR	Ауто-ТГСК Auto-HSCT	38	Жив, ремиссия Alive in remission
№11	35 лет 35 years	CHOEP, NHL-BFM-90, ауто-ТГСК CHOEP, NHL-BFM-90, auto-HSCT	2	ПО CR	Ауто-ТГСК Auto-HSCT	79	Жив, ремиссия Alive in remission

1	2	3	4	5	6	7	8
№12	36 лет 36 years	СНОЕР, БВ + GDP, ауто-ТГСК + БВ CHOP, BV + GDP, auto-HSCT + BV	2	ПО CR	Ауто-ТГСК Auto-HSCT	10	Жив, ремиссия Alive in remission
№13	36 лет 36 years	NHL-BFM-90, TL-REZ-2008 + ALL-2009, БВ, БВ + Ве, алло-ТГСК NHL-BFM-90, TL-REZ-2008 + ALL-2009, BV, BV + Be, allo-HSCT	4	ЧО PR	Алло-ТГСК Allo-HSCT	17	Умер, прогрессия Died, progression
№14	36 лет 36 years	HyperCVAD, Ве, GVP, БВ, алло-ТГСК, IDL HyperCVAD, Be, GVP, BV, allo-HSCT, IDL	4	ПО CR	Алло-ТГСК Allo-HSCT	89	Жив, ремиссия Alive in remission
№15	37 лет 37 years	NHL-BFM-90, ауто-ТГСК, DHAP, ICE, алло-ТГСК NHL-BFM-90, auto-HSCT, DHAP, ICE, allo-HSCT	3	ПО CR	Алло-ТГСК Allo-HSCT	75	Жив, ремиссия Alive in remission

Примечание. МТХ – метотрексат; V – винбластин; AraC – цитарабин; Деха – дексаметазон; CNOP – циклофосфамид, винкристин, преднизолон, митоксантрон; COP – циклофосфан, винбластин, преднизолон; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; ViGePP – винорелбин, гемцитабин, прокарбазин, преднизолон; СНОЕР – циклофосфамид, доксорубин, винкристин, этопозид, преднизолон; GDP – гемцитабин, дексаметазон, цисплатин; Ве – бендамустин; GVP – гемцитабин, винорелбин, цисплатин; НурерCVAD – циклофосфамид, доксорубин, винкристин, метотрексат, дексаметазон, цитарабин; R-СНОР – ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; R-ДехаВЕАМ – ритуксимаб, дексаметазон, кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; GIFOX – гемцитабин, этопозид, оксалиплатин; DLI – инфузия донорских лимфоцитов; DHAP – дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин; СНОЕР – циклофосфамид, доксорубин, винкристин, этопозид, преднизолон; СС – дексаметазон, этопозид, винкристин, цитарабин, метотрексат/цитарабин/преднизолон интратекально; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ПЗ – прогрессия заболевания; ЛТ – лучевая терапия.

Notes. MTX – methotrexate; V – vinblastine; AraC – cytarabine; Dеха – dexamethasone; CNOP – cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, mitoxantrone; COP – cyclophosphan, vinblastine, prednisolone; BV – brentuximab vedotin; ICE – ifosfamide, carboplatin, etoposide; ViGePP – vinorelbine, gemcitabine, procarbazine, and prednisolone; CHOP – cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine, and prednisolone; GDP – gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin; Be – bendamustine; GVP – gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin; HyperCVAD – cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, methotrexate, dexamethasone, and cytarabine; R-CHOP – rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone; R-ДехаВЕАМ – rituximab, dexamethasone, carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; GIFOX – gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin; DLI – donor lymphocyte infusion; DHAP – dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin; CHOP – cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, and prednisolone; CC – dexamethasone, etoposide, vincristine, cytarabine, methotrexate/cytarabine/prednisolone intrathecally; CR – complete response; PR – partial response; PD – progressive disease; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; RT – radiation therapy.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий ответ на 2-ю линию терапии был зафиксирован у 10 (67%) пациентов: ПО – у 7 (47%), ЧО – у 3 (20%). Из 7 пациентов, которые получали БВ в разных линиях терапии, у 5 был достигнут ПО. После назначения 5 пациентам ингибиторов ALK у 4 был достигнут ПО (таблица 2). При медиане наблюдения 9 (1–19) лет 10-летняя ОВ всех пациентов составила 90% (95% доверительный интервал (ДИ) 47–99) (рисунок 1). Десятилетняя ВБП после 2-й линии терапии составила 39% (95% ДИ 13–64) (рисунок 2). В исследовании умер 1 пациент (прогрессия АККЛ). Десятилетняя ОВ и ВБП после ауто-ТГСК составили 100% и 35% (95% ДИ 8–64) соответственно (рисунок 3). Пятилетняя ОВ после алло-ТГСК – 85% (95% ДИ 33–98) и ВБП – 60% (95% ДИ 19–85) (рисунок 4). После ауто-ТГСК у 4 из 11 пациентов развился рецидив, у 2 отмечена ПЗ. Медиана до развития рецидива/прогрессии составила 8 (6–27) мес. После алло-ТГСК у 3 из 9 пациентов развился рецидив (медиана 8 (6–17) мес). Терапия в случае возникновения рецидива/прогрессии после ТГСК представлена в таблице 1. У 5 из 9 пациентов после алло-ТГСК отмечалось развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) I–II степени с поражением кожи, хронической РТПХ отмечено не было. Осложнения после ХТ и ауто-ТГСК являлись стандартными и контролируруемыми и не были предметом изучения данной работы. Анализировали влияние на ОВ и ВБП таких факторов, как пол, наличие В-симптомов, стадия болезни (локализованная (II) vs распространенная (III, IV)), течение АККЛ

(рефрактерное vs рецидивирующее), время возникновения рецидива (ранний vs поздний), число линий терапии до ТГСК, использование таргетной терапии на любом этапе лечения, экспрессия CD3 на момент постановки диагноза, распространенность рецидива (локальный vs системный). Ни один из этих показателей не оказывал влияния на ВБП и ОВ ($p > 0,1$). Была получена статистически достоверная корреляция статуса перед ТГСК (ПО vs неполный ответ) на ВБП ($p = 0,0001$). Так, у пациентов с ПО перед трансплантацией 5-летняя ВБП составила 87% (95% ДИ 38–98) и с неполным ответом – 0%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая, что общепризнанных стандартов лечения Р-Р ALK⁺ АККЛ в настоящее время не существует, анализ этой группы пациентов представляет

Таблица 2
Ответ на терапию

Table 2
Response to therapy

Параметр Parameter	Вторая линия терапии Second-line therapy	БВ ± ХТ BV ± chemotherapy	Ингибиторы ALK ± ХТ ALK inhibitors ± chemotherapy
		Оценка ответа независимо от линии терапии Assessment of response regardless of line of therapy	
Число пациентов, n Number of patients, n	15	7	5
ПО, n CR, n	7	5	4
ЧО, n PR, n	3	0	0
ПЗ, n PD, n	5	2	1
Частота общего ответа, n Overall response rate, n	10	5	4

Рисунок 1
ОВ всех пациентов ($n = 15$)

Figure 1
Overall survival (OS) of all patients ($n = 15$)

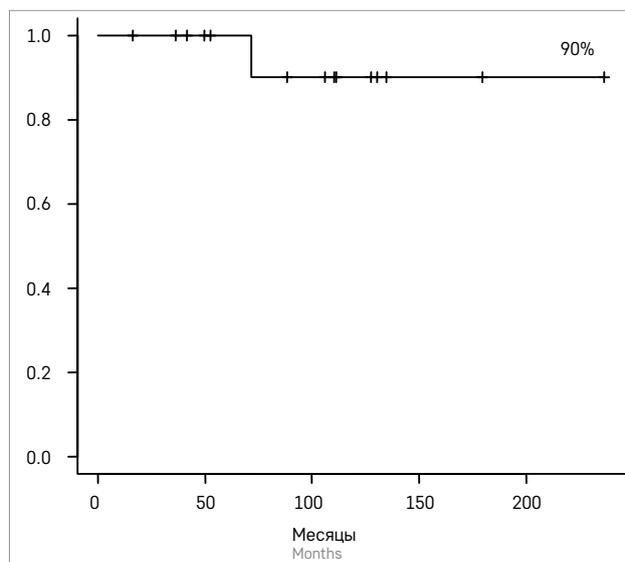


Рисунок 2
ВБП после 2-й линии терапии ($n = 15$)

Figure 2
Progression-free survival (PFS) after second-line therapy ($n = 15$)

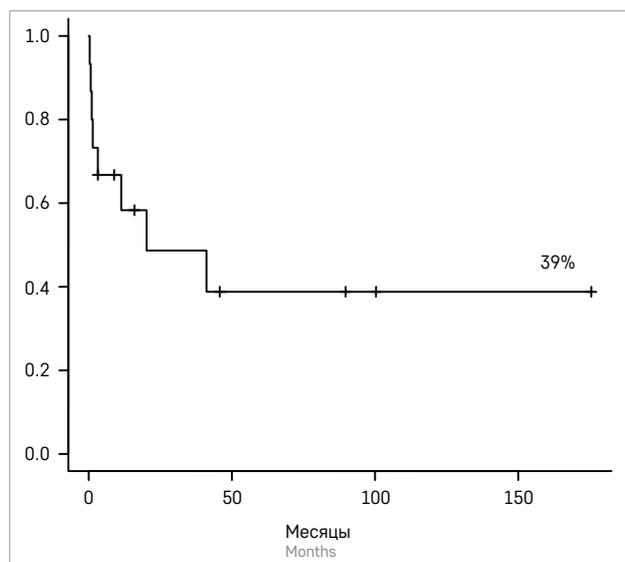


Рисунок 3
ОВ и ВБП после ауто-ТГСК ($n = 11$)

Figure 3
OS and PFS after auto-HSCT ($n = 11$)

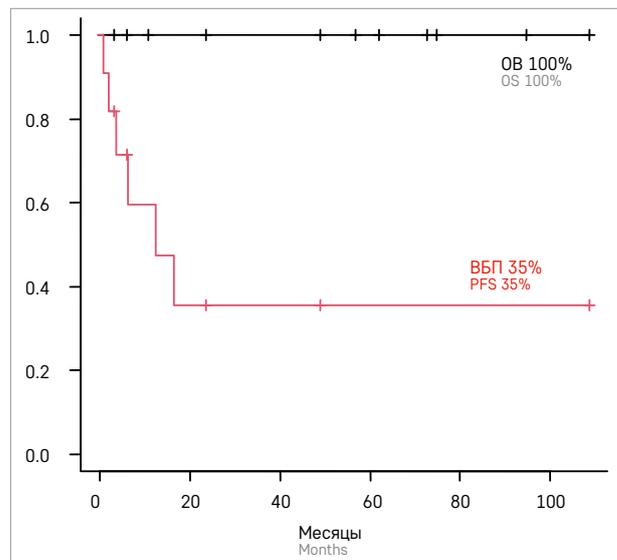
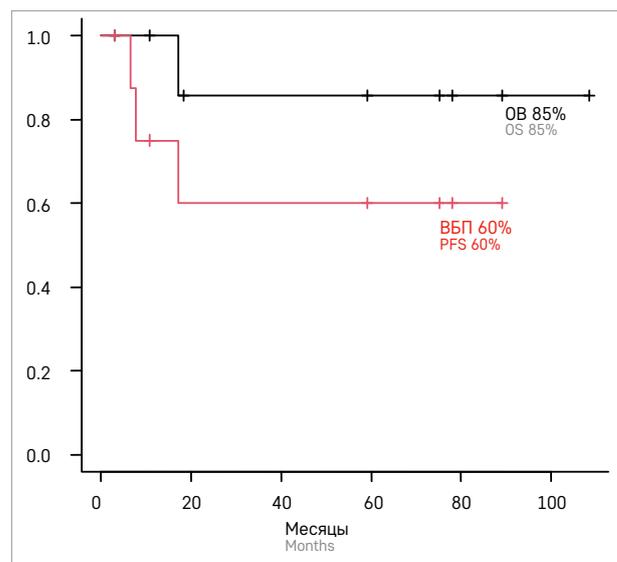


Рисунок 4
ОВ и ВБП после алло-ТГСК ($n = 9$)

Figure 4
OS and PFS after allo-HSCT ($n = 9$)



большой практический и научный интерес. С развитием таргетной терапии растет количество терапевтических возможностей в лечении данной патологии. Ранее были достигнуты высокие результаты лечения с использованием различных подходов терапии Р-Р ALK⁺ АККЛ, таких как ХТ, БВ, ингибиторы ALK, а также ТГСК [14]. Основные публикации по терапии приведены в *таблице 3*. В 2020 г. Европейская межцентровая группа по НХЛ у детей (EICNHL) представила один из подходов к терапии Р-Р АККЛ. Проводили риск-адаптированную ХТ независимо от статуса ALK. Группу риска определяли временем развития рецидива, экспрессией CD3, наличием в анамнезе винбластина. Для реиндукции второй ремиссии в

зависимости от группы риска использовали ХТ (ICM, ICI, CC, CVA или винбластин). У пациентов высокой группы риска для консолидации ремиссии применяли ТГСК, в то время как у больных низкой группы риска трансплантацию не использовали. Показатели 5-летней ОВ пациентов, получивших алло-ТГСК и ауто-ТГСК, составили 83% и 82% соответственно, бессобытийной выживаемости (БСВ) – 81% и 41% соответственно. При раннем рецидиве и рефрактерном течении АККЛ ауто-ТГСК не показала высокой эффективности в отличие от алло-ТГСК, а пациенты с поздним рецидивом могли быть излечены без трансплантации [15]. По опубликованным ранее данным, при Р-Р ALK⁺ АККЛ терапия БВ сопровождается

Таблица 3
Эффективность терапии при лечении P-P АККЛ

Table 3
The effectiveness of therapy for relapsed/refractory ALL

Автор, год, номер исследования Author, year, study number (if applicable)	Число пациентов, n Number of patients, n	Вид терапии Type of therapy	Результаты Outcomes
F. Knorr, 2020, NCT00317408 [15]	36	ХТ + алло-ТГСК (консолидация второй ремиссии) Chemotherapy + allo-HSCT (for second remission consolidation)	Пятилетняя ОВ 83%, 5-летняя БСВ 81% The 5-year OS: 83%, the 5-year event-free survival (EFS): 81%
	22	ХТ + ауто-ТГСК (консолидация второй ремиссии) Chemotherapy + auto-HSCT (for second remission consolidation)	Пятилетняя ОВ 82%, 5-летняя БСВ 41% The 5-year OS: 82%, the 5-year EFS: 41%
B. Pro, 2017, NCT00866047 [18]	58	БВ BV	ПО 38/58 (66%) CR 38/58 (66%)
	16	БВ + ТГСК (консолидация ПО с помощью ТГСК) BV + HSCT (for the consolidation of complete response)	Ауто-ТГСК: 5-летняя ОВ 88%, 5-летняя ВБП 75%. Алло-ТГСК: 5-летняя ОВ 63%, 5-летняя ВБП 63%. Auto-HSCT: the 5-year OS 88%, the 5-year PFS 75%. Allo-HSCT: the 5-year OS 63%, the 5-year PFS 63%
N.B. Мякова, 2016 [19] N.V. Myakova, 2016 [19]	7	БВ BV	Общая частота ответов 85% Overall response rate: 85%
Л.Н. Шелихова, 2017 [20] L.N. Shelikhova, 2017 [20]	8	Кризотиниб Crizotinib	Общая частота ответов 100% Overall response rate: 100%
E. Bossi, 2020, NCT02419287 [21]	12	Кризотиниб Crizotinib	Общая частота ответов 83%, 2-летняя ОВ 66%, 2-летняя ВБП 65% Overall response rate: 83%, the 2-year OS: 66%, the 2-year PFS: 65%
M. Chen, 2020, ChiCTR2000029373 [22]	20	ХТ + кризотиниб Chemotherapy + crizotinib	Общая частота ответов 81%, 2-летняя ОВ 86%, 2-летняя ВБП 68% Overall response rate: 81%, the 2-year OS: 86%, the 2-year PFS: 68%
M. Fischer, 2021, NCT01742286 [23]	8	Церитиниб Ceritinib	Общая частота ответов 75% Overall response rate: 75%

ответом в 66–87,5% [18, 19]. У пациентов с ремиссией после использования БВ, получивших консолидацию с помощью ТГСК, 5-летняя ОВ составила 88% (ауто-ТГСК) и 63% (алло-ТГСК), 5-летняя ВБП – 63% (алло-ТГСК) и 75% (ауто-ТГСК) [18]. Появление кризотиниба повлияло на тактику лечения P-P ALK⁺ АККЛ. Кризотиниб является конкурентным ингибитором тирозинкиназ рецепторов ALK, MET и ROS1, который оказывает мощную противоопухолевую активность и индуцирует апоптоз в опухолевых клетках [24]. У исследователей Children's Oncology Group и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева общий ответ на терапию кризотинибом составил 90–100% [20, 25]. У авторов из Китая частота ответа на терапию кризотинибом в сочетании с ХТ составила 81%, 2-летняя ОВ и ВБП – 86% и 68% соответственно [22]. Несмотря на то, что кризотиниб демонстрирует высокую частоту общего ответа, со временем к нему обычно развивается лекарственная устойчивость, что приводит к рецидиву заболевания [26, 27]. В этом случае возможно применение ингибиторов ALK следующего поколения. Церитиниб – высокоселективный ингибитор ALK второго поколения. В доклинических исследованиях было показано, что церитиниб ингибирует активность ALK приблизительно в 20 раз мощнее, чем кризотиниб, и обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [28]. В 2021 г. M. Fischer и

соавт. опубликовали данные, в которых показали, что частота ответа при использовании церитиниба составляет 75% [23]. Применение ингибиторов ALK и БВ в нашей работе сопровождалось достижением повторной ремиссии у 80% и 71% пациентов соответственно. Использование церитиниба привело к длительной ремиссии и, возможно, к излечению у 1 пациента. Учитывая в целом высокую вероятность развития резистентности к ингибиторам ALK, высокий риск рецидива после БВ, таргетная терапия должна применяться как подготовка к ТГСК, чтобы повысить эффективность проводимого лечения [18, 26, 27]. Дальнейшие успехи в лечении P-P ALK⁺ АККЛ могут быть связаны с развитием терапии на новых биологических принципах. Клетки ALK⁺ АККЛ могут экспрессировать белок PD-1/PD-L1. Это дает теоретическое обоснование для использования анти-PD-1/PD-L1 при данной патологии [29, 30]. Ведутся доклинические исследования в области вакцин с использованием ДНК ALK и химического соединения целастрола, активирующего апоптоз в клетках, экспрессирующих NPM-ALK [31, 32]. Особенностью нашей работы была значительная предлеченность пациентов (медиана линий терапии – 4). Несмотря на это, ОВ составила 90%, что соответствует мировым данным (5-летняя ОВ – 70–90%) [33]. На наш взгляд, это одно из наиболее

важных наблюдений, полученных в исследовании, так как позволяет предположить возможность излечения значительной части пациентов даже при использовании более 3 линий терапии, что отличает ALK⁺ АККЛ от большинства других НХЛ. Также было показано, что алло-ТГСК при ALK⁺ АККЛ может быть относительно эффективной у предлеченных пациентов. В нашем исследовании вторая ремиссия была достигнута в 67% случаев, что соответствует ранее опубликованному данным [15]. Долгосрочная ВБП после ауто-ТГСК оказалась относительно невысокой по сравнению с алло-ТГСК (35% vs 60%). Эти результаты не противоречат опыту других исследователей [15]. Тем не менее, мы считаем, что ауто-ТГСК может рассматриваться для консолидации ремиссии, так как показатели ОВ в обеих группах сопоставимы (ауто-ТГСК vs алло-ТГСК – 100% vs 85% соответственно). Более того, ауто-ТГСК может рассматриваться при отсутствии полностью совместимого донора, т. е. при наличии только альтернативного донора (гаплоидентичного и частично совместимого), так как данных по применению гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК) при АККЛ недостаточно. Показано, что гапло-ТГСК может применяться как терапевтическая опция при АККЛ [34]. Это направление представляет интерес для дальнейшего изучения. Принципиально важным аспектом, отраженным в представленной работе, по нашему мнению, является демонстрация возможности проведения немиелоаблативного РК перед алло-ТГСК (FluBenda) у пациентов с P-P ALK⁺ АККЛ и его сопоставимая эффективность с миелоаблативными РК в сравнении с историческим контролем [15]. В нашей работе было показано, что статус перед ТГСК оказывал статистически значимое влияние на

ВБП (лучший прогноз в случае полной ремиссии). В то же время другие факторы не оказывали влияния на прогноз. Вероятно, это связано с относительно небольшим числом пациентов, включенных в исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

P-P ALK⁺ АККЛ является заболеванием с относительно благоприятным прогнозом даже у значительно предлеченных пациентов. Таргетная терапия – это важный и эффективный способ подготовки к ТГСК. Алло-ТГСК обладает большей эффективностью по сравнению с ауто-ТГСК, однако последняя также может рассматриваться как возможная опция терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Lepik E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9613-5772>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lepik K.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-050X>

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

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

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

Литература

- Wright D., McKeever P., Carter R. Childhood non-Hodgkin lymphomas in the United Kingdom: Findings from the UK Children's Cancer Study Group. *J Clin Pathol* 1997; 50: 128–34. DOI: 10.1136/jcp.50.2.128
- Stein H., Foss H.D., Dürkop H., Marafioti T., Delsol G., Pulford K., et al. CD30 (+) anaplastic large-cell lymphoma: review of its histopathologic genetic and clinical features. *Blood* 2000; 96 (12): 3681–95.
- Lowe E.J., Gross T.G. Anaplastic Large Cell Lymphoma in Children and Adolescents. *Pediatric Hematology and Oncology* 2013; 30 (6): 509–19. DOI: 10.3109/08880018.2013.805347
- Левашов А.С., Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Попа А.В., Менткевич Г.Л. Современные аспекты диагностики и лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей (обзор литературы). *Клиническая онкогематология* 2016; 9 (2): 199–207. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-199-207
- Чернышова Е.В., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М., Ларин С.С., Мякова Н.В. Молекулярно-биологические характеристики ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы. *Онкогематология* 2016; 11 (4): 25–31. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-25-31
- Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Ключагина Ю.И., Сендерович А.И. Опыт цитогенетических исследований при неходжкинских лимфомах у детей. *Онкопедиатрия* 2016; 3 (2): 125–32. DOI: 10.15690/onco.v3i2.1547
- Piccaluga P.P., Gazzola A., Mannu C., Agostinelli C., Bacci F., Sabattini E., et al. Pathobiology of Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Adv Hematol* 2010; 2010:345053. DOI: 10.1155/2010/345053
- Damm-Welk C., Mussolin L. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2013; 123 (3): 334–7. DOI: 10.1182/blood.2013-09-526202
- Abramov D., Oschlies I., Zimmermann M., Kononov D., Damm-Welk C., Wossmann W., et al. Expression of CD8 is associated with non-common type morphology and outcome in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2013; 98 (10): 1547–53. DOI: 10.3324/haematol.2013.085837

10. Woessmann W., Zimmermann M., Lenhard M., Burkhardt B., Rosig C., Kremens B., et al. 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* 2011; 29 (22): 3065–71. DOI: 10.1200/jco.2011.34.8417
11. Khoury J.D., Medeiros L.J., Rassidakis G.Z., Yared M.A., Tsioli P., Leventaki V., et al. Differential expression and clinical significance of tyrosine-phosphorylated STAT3 in ALK⁺ and ALK-anaplastic large cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (10 Pt 1): 3692–9.
12. Haggood G., Savage K.J. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2015; 126 (1): 17–25. DOI: 10.1182/blood-2014-10-567461
13. Strullu M., Thomas C., Raus N., Pailard C., Bertrand Y., Jubert C., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation In Relapsed ALK⁺ Anaplastic Large Cell Lymphoma Of Children and adolescent : A Study On Behalf Of The Sfce and SFGM-TC. *Blood* 2013; 122 (21): 2120. DOI: 10.1182/blood.V122.21.2120.2120
14. Prokoph N., Larose H., Lim M., Burke G., Turner S. Treatment Options for Paediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): Current Standard and beyond. *Cancers* 2018; 10 (4): 99. DOI: 10.3390/cancers10040099
15. Knörr F., Brugières L., Pillon M., Zimmermann M., Ruf S., Attarbaschi A., et al. Stem Cell Transplantation and Vinblastine Monotherapy for Relapsed Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of the International, Prospective ALCL-Relapse Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (34): 3999–4009. DOI: JCO.20.00157. doi:10.1200/jco.20.00157
16. Woessmann W., Peters C., Lenhard M., Burkhardt B., Sykora K., Dilloo D., et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents – a Berlin–Frankfurt–Münster group report. *Br J Haematol* 2006; 133 (2): 176–82. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06004.x
17. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., et al. Recommendations for Initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3059–68.
18. Pro B., Advani R., Brice P., Bartlett N.L., Rosenblatt J.D., Illidge T., et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (25): 2709–17. DOI: 10.1182/blood-2017-05-780049
19. Мякова Н.В., Евстратов Д.А., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М., Пшонкин А.В., Литвинов Д.В. Применение брентуксимаба ведотина у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой – обзор литературы и собственные наблюдения. *Онкогематология* 2016; 11 (1): 8–13. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-08-13
20. Шелихова Л.Н., Фоминых В.В., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Масчан М.А., Масчан А.А. Применение кризотиниба при рефрактерных формах ALK-позитивных лимфом. *Терапевтический архив* 2017; 89 (7): 51–6. DOI: 10.17116/terarkh201789751-56
21. Bossi E., Aroldi A., Brioschi F.A., Steidl C., Baretta S., Renso R., et al. Phase two study of crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive/anaplastic large cell lymphoma relapsed/refractory to chemotherapy. *Am J Hematol* 2020; 1–3. DOI: 10.1002/ajh.25967
22. Chen M., Fu X., Huang H., Wang Z., Fang X., Yao Y.Y., et al. Combination of crizotinib and chemotherapy in patients with relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL). *Leuk Lymphoma* 2020; 62 (3): 571–80. DOI: 10.1080/10428194.2020.1839658
23. Fischer M., Moreno L. Ceritinib in paediatric patients with anaplastic lymphoma kinase-positive malignancies: an open-label, multicentre, phase 1, dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2021; 22 (12): 1764–76. DOI: 10.1016/S1470-2045
24. Sahu A., Prabhash K., Noronha V., Joshi A., Desai S. Crizotinib: A comprehensive review. *South Asian J Cancer* 2013; 2 (2): 91–7. DOI: 10.4103/2278-330X.110506
25. Mossé Y.P., Voss S.D., Lim M.S., Roland D., Minard C.G., Fox E., et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children’s Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (28): 3215–21. DOI: 10.1200/jco.2017.73.4830
26. Shaw A.T., Friboulet L., Leshchiner I., Gainor J.F., Bergqvist S., Brooun A., et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med* 2016; 374 (1): 54–61. DOI: 10.1056/nejmoa1508887
27. Wilson F.H., Johannessen C.M., Piccioni F., Tamayo P., Kim J.W., Van Allen E.M., et al. A Functional Landscape of Resistance to ALK Inhibition in Lung Cancer. *Cancer Cell* 2015; 27 (3): 397–408. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.02.005
28. Santarpia M., Daffinà M.G., D’Aveni A., Marabello G., Liguori A., Giovannetti E., et al. Spotlight on ceritinib in the treatment of ALK⁺ NSCLC: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2047–63. DOI: 10.2147/dddt.s113500
29. Yamamoto R., Nishikori M., Tashima M., Sakai T., Ichinohe T., Takatori-Kondo A., et al. B7-H1 expression is regulated by MEK/ERK signaling pathway in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2009; 100 (11): 2093–100. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01302.x
30. Marzec M., Zhang Q., Goradia A., Raghunath P.N., Liu X., Paessler M., et al. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 (52): 20852–7. DOI: 10.1073/pnas.0810958105
31. Kuravi S., Parrott E., Ganguly S., Vallurupalli A., Saunthararajah Y., Blagg B., et al. CDC37 As a Novel Target for the Treatment of NPM1-ALK Expressing Anaplastic Large Cell Lymphomas. *Blood* 2017; 130 (1): 2758. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.2758.2758
32. Merkel O., Hamacher F., Sifft E., Kenner L., Greil R. Novel therapeutic options in anaplastic large cell lymphoma: molecular targets and immunological tools. *Mol Cancer Ther* 2011; 10 (7): 1127–36. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-11-0042
33. Абрамов Д.С., Мякова Н.В. ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома: диагностика, клинические проявления, лечение. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; 14 (2): 12–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-2-12-19
34. Zhenyang G., Nainong L., Xiaoxiong W., Maihong W., Xiaorui F., Zhao W., et al. Myeloablative Haploidentical Transplant as an Alternative to Matched Sibling Transplant for Peripheral T-Cell Lymphomas. *Cell Transplant* 2021; 30: 963689721999615. DOI:10.1177/0963689721999615