

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 06.03.2024  
Принята к печати 08.04.2024



EDN: NTRMZZ

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-152-157

# Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах/рефрактерном течении неходжкинских лимфом

К.А. Сергеев<sup>1</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, Е.Б. Мачнева<sup>1,2</sup>, Н.А. Бурлака<sup>1</sup>, Т.И. Потемкина<sup>1</sup>, К.В. Митраков<sup>1</sup>, А.Ю. Елфимова<sup>1</sup>, Д.С. Смирнова<sup>1</sup>, М.Д. Малова<sup>1</sup>, Ю.В. Лозован<sup>1</sup>, Р.Р. Фатхуллин<sup>1</sup>, Н.Г. Степанян<sup>1</sup>, Т.З. Алиев<sup>1</sup>, И.О. Костарева<sup>1</sup>, Ю.В. Скворцова<sup>3</sup>, А.В. Козлов<sup>4</sup>, Н.А. Батманова<sup>1</sup>, Н.В. Матинян<sup>1</sup>, Т.В. Горбунова<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

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

<sup>4</sup>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:

Сергеев Карина Андреевна,  
врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
Адрес: 115522, Москва, ул. Каширское шоссе, 24  
E-mail: karina\_s19@mail.ru

Лечение неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей с применением риск-ориентированных протоколов полихимиотерапии в настоящее время эффективно в 80–95% случаев даже при распространенных стадиях заболевания. При этом, несмотря на редкую встречаемость, рецидивы/рефрактерные формы НХЛ имеют крайне неблагоприятное течение с низкими показателями выживаемости. Включение аутологичной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в комплексную программу терапии рецидивов/рефрактерных форм НХЛ позволяет повысить результаты лечения за счет противоопухолевого действия химиопрепаратов режима кондиционирования и эффекта «трансплантат против опухоли», который, однако, менее выражен, чем при лейкозах. Кроме того, посттрансплантационные осложнения после аллогенной ТГСК в некоторых случаях способны нивелировать ее положительные результаты при НХЛ, в связи с этим для снижения токсичности, особенно при тяжелом соматическом статусе пациента, нередко отдается предпочтение режимам кондиционирования со сниженной интенсивностью. В статье представлено 2 клинических случая, в одном из них в связи с первым рецидивом лимфомы Беркитта выполнена аутологичная ТГСК. Тем не менее у больного развился повторный рецидив и была проведена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора. Во втором случае ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора выполнена пациенту с рецидивом анапластической крупноклеточной лимфомы. У обоих пациентов применялись режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью. Такой подход позволил избежать развития тяжелых посттрансплантационных осложнений, обеспечив приживление трансплантата и донорский гемопоэтический химеризм. У пациента с рецидивом лимфомы Беркитта на ранних сроках после трансплантации развилась вторая опухоль – острый Т-лимфобластный лейкоз, от которого пациент погиб. У второго больного отмечалось прогрессирование лимфомы даже на фоне приема таргетного препарата кризотиниб, приведшее к летальному исходу. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, анапластическая крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, химиотерапия, таргетная терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Сергеев К.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 152–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-152-157

## Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory non-Hodgkin lymphomas

K.A. Sergeenko<sup>1</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1</sup>, E.B. Machneva<sup>1,2</sup>, N.A. Burlaka<sup>1</sup>, T.I. Potemkina<sup>1</sup>, K.V. Mitrakov<sup>1</sup>, A.Yu. Elfimova<sup>1</sup>, D.S. Smirnova<sup>1</sup>, M.D. Malova<sup>1</sup>, Yu.V. Lozovan<sup>1</sup>, R.R. Fatkhullin<sup>1</sup>, N.G. Stepanyan<sup>1</sup>, T.Z. Aliev<sup>1</sup>, I.O. Kostareva<sup>1</sup>, Yu.V. Skvortsova<sup>3</sup>, A.V. Kozlov<sup>4</sup>, N.A. Batmanova<sup>1</sup>, N.V. Matinyan<sup>1</sup>, T.V. Gorbunova<sup>1</sup>, T.T. Valiev<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

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

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

<sup>4</sup>The R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, the I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 06.03.2024

Accepted 08.04.2024

Treatment of non-Hodgkin lymphomas (NHL) in children using risk-based chemotherapy protocols is currently effective in 80–95% of cases, even in advanced stages of the disease. However, relapsed/refractory forms of NHL (which are less common) have an extremely unfavorable course with low survival rates. The addition of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) to a comprehensive treatment program for relapsed/refractory forms of NHL can improve treatment results due to the antitumor effect of chemotherapy drugs of the conditioning regimen and the graft-versus-tumor effect, which is, however, less significant than in leukemia. Moreover, post-transplant complications after allogeneic HSCT in some cases can offset its positive results in NHL; therefore, to reduce toxicity, especially in severe somatic status of the patient, preference is often given to reduced-intensity conditioning regimens. This article presents two clinical cases. In one case, autologous HSCT was carried out for the first relapse of Burkitt's lymphoma. However, the patient developed a second relapse and underwent allogeneic HSCT from a haploidentical donor. In the second case, HSCT from an unrelated HLA identical donor was carried out in a patient with relapsed anaplastic large cell lymphoma. Both patients received reduced-intensity conditioning regimens. This approach helped to avoid the development of severe post-transplant complications, ensuring successful engraftment and achievement of donor hematopoietic chimerism. Early after transplantation, the patient with relapsed Burkitt's lymphoma developed a second tumor – acute T-lymphoblastic leukemia, from which the patient died. Despite treatment with targeted drug crizotinib, the second patient showed lymphoma progression, which resulted in death. The patients' parents gave consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** non-Hodgkin lymphomas, anaplastic large cell lymphoma, Burkitt's lymphoma, chemotherapy, targeted therapy, hematopoietic stem cell transplantation

Sergeenko K.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 152–7.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-152-157

#### Correspondence:

Karina A. Sergeenko,  
a pediatric oncologist at the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 24 Kashirskoe Highway, 115522 Moscow, Russia  
E-mail: karina\_s19@mail.ru

**Н**еходжкинские лимфомы (НХЛ) у детей и подростков представляют собой первично генерализованные злокачественные опухоли с диффузной гистологической структурой и высоким пролиферативным потенциалом, чувствительные к специфической цитостатической химиотерапии. У детей наиболее часто диагностируют такие варианты НХЛ, как лимфома Беркитта (ЛБ) (45–55%), Т-лимфобластная лимфома (15–20%), диффузная В-крупноклеточная лимфома (8–10%) и анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) (8–10%). В настоящее время для лечения НХЛ применяют риск-адаптированную интенсивную (по дозам и временным режимам) полихимиотерапию (ПХТ) в сочетании с выполнением комплекса сопроводительных мероприятий. Кроме того, в последние десятилетия широко применяют иммунотерапию [1, 2].

Прогноз пациентов детского возраста с НХЛ определяется стадией заболевания (распространенностью опухолевого процесса), ответом на индукционную терапию, соблюдением протокола лечения, а также качеством сопроводительной терапии [1].

При использовании современных методов терапии уровень излечения НХЛ колеблется от 80 до 95% даже у детей с диссеминированными опухолями. Основными проблемами терапии НХЛ, которые стоят в настоящее время перед учеными и клиницистами, являются оптимизация лечения для предотвращения рецидива, поскольку прогноз у пациентов с рецидивом/рефрактерным течением (р/р) заболевания остается плохим. Перспективные стратегии по лечению НХЛ у детей заключаются в использовании новых таргетных методов терапии, способных не только улучшить показатели выживаемости больных, но и снизить токсичность, а также избежать отдаленных побочных эффектов перенесенного лечения [3, 4].

Несмотря на то, что р/р НХЛ встречаются редко, лечение таких пациентов представляет собой крайне сложную задачу, а результаты терапии остаются

неудовлетворительными. В частности при агрессивных В-клеточных р/р НХЛ схемы терапии, включающие ритуксимаб, могут обеспечить полный/частичный ответ в 60–70% случаев, но многолетняя общая выживаемость (ОВ) больных не превышает 30%. Проведение аутологичной (ауто-ТГСК) или аллогенной (алло-ТГСК) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в настоящее время является обязательным методом у пациентов с химиочувствительным рецидивом НХЛ и обеспечивает ОВ в 50% случаев [5, 6].

Так, согласно рекомендациям EBMT (2019), при р/р ЛБ ауто-ТГСК можно использовать для улучшения статуса ремиссии у пациентов с недостаточным ответом на стандартную ПХТ [7]. Алло-ТГСК может применяться при р/р ЛБ во второй ремиссии. Согласно данным A.J. Peniket и соавт. (2003), предпочтительным является использование полностью совместимого донора и режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью, при этом трансплантационная летальность составляет 30%, 5-летняя ОВ – 30–40%, а безрецидивная выживаемость – 35% [8]. Проведенный A.J. Peniket и соавт. (2003) анализ результатов лечения большой когорты пациентов с лимфомами, которым была выполнена ТГСК, показал преимущество алло-ТГСК перед ауто-ТГСК с точки зрения снижения частоты рецидивов, но преимуществ в выживаемости не было за счет тяжелых осложнений, сопровождающих больных в посттрансплантационном периоде [8].

Результаты крупного международного исследования, посвященного роли ТГСК у детей и подростков с р/р НХЛ, были опубликованы В. Burkhardt и соавт. (2018). Для популяции из 646 больных с р/р НХЛ (включены все морфо-иммунологические варианты) выживаемость составила 55% при проведении ауто-ТГСК и 48% при включении в программу терапии алло-ТГСК, в то время как для пациентов без ТГСК данный показатель составил менее 10%. Однако достоверно сравнить группы пациентов с ТГСК и без

нее не представляется возможным, так как в трансплантационной когорте пациенты преимущественно были в ремиссии, тем самым изначально имея более благоприятную ситуацию. А больным в когорте без ТГСК она не проводилась, так как большая часть пациентов имели противопоказания, находясь вне ремиссии. Таким образом, статус ремиссии перед ТГСК был связан с исходом: выживаемость прогрессивно снижалась в зависимости от ответа на предшествующую терапию – от 60% для пациентов, перенесших трансплантацию в полной ремиссии, до 11% у тех, кому ТГСК была выполнена во время прогрессии заболевания. В данном исследовании не было выявлено явного преимущества алло-ТГСК по сравнению с ауто-ТГСК – эффект «трансплантат против лимфомы» был нивелирован более высокой трансплантационной летальностью при алло-ТГСК по сравнению с ауто-ТГСК (16% против 7%). Смертность от основного заболевания была высокой и значимо не отличалась при алло-ТГСК и ауто-ТГСК: 34% и 31% соответственно [9, 10]. Для улучшения результатов алло-ТГСК у пациентов с НХЛ предлагаются различные варианты сочетания предтрансплантационного лечения с включением таргетных препаратов, иммунотерапии, радиоиммунотерапии. Одна из стратегий заключается в получении максимально полного ответа перед алло-ТГСК с помощью предшествующего проведения ауто-ТГСК с миелоаблативным кондиционированием и последующей алло-ТГСК после режима кондиционирования со сниженной интенсивностью. Данный подход позволяет несколько снизить смертность от осложнений алло-ТГСК, обусловленных миелоаблативным кондиционированием, сохраняя при этом эффект «трансплантат против лимфомы» [11–13].

Поскольку при проведении алло-ТГСК у больных р/р НХЛ куративный эффект основан не только на противоопухолевом действии режима кондиционирования, но и на феномене «трансплантат против лимфомы», в настоящее время одним из методов снижения токсичности, а следовательно, риска трансплантационной летальности представляется применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью. Это особенно актуально для пациентов с тяжелым соматическим статусом, обусловленным предшествующим лечением, а также инфекционными осложнениями. Однако опубликованные данные о результатах ТГСК у пациентов с р/р НХЛ демонстрируют по-прежнему низкие показатели выживаемости, высокую частоту повторных рецидивов и трансплантационной летальности, что связано как с природой опухолевого процесса, так и с менее выраженным эффектом «трансплантат против опухоли», чем при алло-ТГСК у пациентов с лейкозами. Исключением является ALK-позитивная

АККЛ, при которой результаты алло-ТГСК показывают относительно высокую эффективность [14, 15]. Представляем описание клинических случаев, демонстрирующих низкую эффективность алло-ТГСК при р/р НХЛ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациент М., 7 лет, основной клинический диагноз «ЛБ с поражением почек, печени, поджелудочной железы, лимфоузлов брюшной полости, забрюшинных лимфоузлов, легких, бронхопальмональных лимфоузлов справа. III стадия, 4-я группа риска». Проводилась терапия по протоколу В-NHL-BFM 95 с ритуксимабом. Достигнута первая ремиссия, но через 2 года был констатирован рецидив. С учетом позднего рецидива было принято решение о проведении терапии первой линии, что позволило получить полную повторную ремиссию и консолидировать полный противоопухолевый эффект высокодозной ПХТ с ауто-ТГСК. Через 4 мес от ауто-ТГСК констатирован ранний повторный рецидив с поражением легких, лимфатических узлов брюшной полости, почек, костного мозга. Выполнена ПХТ по схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) с включением препаратов ниволумаб и ритуксимаб. Достигнута полная ремиссия 3.

Учитывая высокий риск рецидива основного заболевания, в качестве консолидирующей терапии принято решение о проведении алло-ТГСК от HLA-гаплоидентичного донора (матери). На момент начала предтрансплантационного кондиционирования у пациента отмечалось наличие осложнений предшествующей терапии: хроническая болезнь почек I стадии, состояние после гемодиализации, вторичная ренальная артериальная гипертензия, минимальная вторичная легочная гипертензия, белково-энергетическая недостаточность II степени. Учитывая нарастание степени тяжести сопутствующих осложнений, был выбран режим кондиционирования со сниженной интенсивностью: бендамустин 390 мг/м<sup>2</sup>, флударабин 90 мг/м<sup>2</sup>. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в –1-й день, абатацепт 10 мг/кг в дни –1, +7, +14, +21, +28, посттрансплантационный циклофосфамид в редуцированной дозе 40 мг/кг в дни +3-й и +4, циклоспорин А в стартовой дозе 1 мг/кг под контролем токсичности и концентрации в крови. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток использовался нативный костный мозг. Клеточность трансплантата по CD34<sup>+</sup> составила 4,6 × 10<sup>6</sup>/кг массы тела реципиента.

Период кондиционирования осложнился активацией вируса герпеса 3-го типа с поражением кожных покровов и слизистых оболочек, разрешившегося на фоне противовирусной терапии ацикловиром в дозе 750 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 10 дней. Восстановление лейкопоза было зафиксировано на +16-й день, тромбоцитопоза – на +22-й день. В раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие стандартных нетяжелых инфекционных и токсических осложнений: орофарингеального мукозита II степени, нейтропенического энтероколита II степени, реактивации цитомегаловируса в крови (1259 копий/мл). На фоне стандартной антибактериальной, противогрибковой, противовирусной, а также сопроводительной терапии осложнения разрешились.

На +25-й день отмечалась манифестация кожной формы острой РТПХ III степени, купированной введением метилпреднизолона 1 мг/кг/сут коротким курсом в течение 3 дней, топической терапией (такролимус + пимекролимус + метилпреднизолона ацепонат) на фоне планового приема циклоспорина А. На фоне проводимой терапии кожные проявления полностью нивелированы. К +50-му дню отмечалось ухудшение течения хронической болезни почек с появлением гиперазотемии, гиперкалиемии с развитием метаболического ацидоза, артериальной гипертензии, трудно поддающейся антигипертензивной терапии. С учетом нефротоксичности циклоспорин был отменен и в качестве базовой профилактики РТПХ назначен руксолитиниб. Симптомы были купированы путем редукции доз нефротоксичных препаратов.

На +30-й день от ТГСК в рамках контроля основного заболевания проведено комплексное обследование, констатирован статус ремиссии, полный донорский гемопоэтический химеризм. В дальнейшем пациент находился под динамическим наблюдением в рамках раннего посттрансплантационного периода.

По результатам обследования через 4 мес от проведения ТГСК в периферической крови у пациента выявлен лейкоцитоз  $16 \times 10^9$ /л, бластные клетки 12,6%. В костном мозге содержание бластов составляло 76%. По данным иммунофенотипирования иммунофенотип бластной популяции (CD1a<sup>+</sup>/CD2<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD5<sup>+</sup>/CD7<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>/CD13<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup>/HLA-DR<sup>+</sup>/iCD3<sup>+</sup>/i79a<sup>+</sup>) соответствовал острому лимфобластному лейкозу, вариант ТIII (кортикальный) с коэкспрессией CD13, iCD79a. Таким образом, констатирована вторая опухоль – острый Т-лимфобластный лейкоз. Учитывая развитие лейкоза на ранних сроках после алло-ТГСК, тяжелый соматический статус пациента, обусловленный предшествующей терапией, проведение радикальной терапии пациенту было невозможно, ребенку был присвоен паллиативный статус. Пациент погиб от прогрессирования основного

заболевания через 4 мес после констатации второй опухоли.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Пациент Г., 10 лет, диагноз «АККЛ, ALK-позитивная. Поражение околоушной слюнной железы справа, шейных, подмышечных лимфоузлов справа, внутригрудных лимфоузлов, селезенки, внутрибрюшных лимфоузлов и лимфоузлов ворот печени. III стадия, 3-я группа риска». Пациенту проведена терапия по протоколу ALCL99, на фоне которой констатировано прогрессирование болезни. Терапия второй линии включала 4 курса ViGePD + брентуксимаб ведотин, достигнут полный метаболический ответ, подтвержденный результатами позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой. В целях консолидации ремиссии принято решение о проведении алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора, включая режим кондиционирования со сниженной интенсивностью: флударабин 90 мг/м<sup>2</sup>, бендамустин 390 мг/м<sup>2</sup>. Режим профилактики РТПХ включал иммуноглобулин антитимоцитарный 90 мг/кг, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> на –1-й день, абатацепт 10 мг/кг в дни –1, +7, +14, +21, такролимус в стартовой дозе 0,02 мг/кг с –1-го дня под контролем концентрации в крови. Клеточность трансплантата (нативный костный мозг) по CD34<sup>+</sup> составила  $7,5 \times 10^6$ /кг массы тела реципиента. Течение раннего посттрансплантационного периода осложнилось сывороточной болезнью, ассоциированной с введением иммуноглобулина антитимоцитарного, а также кожной формой острой РТПХ III степени. Оба осложнения разрешились на фоне введения метилпреднизолона 1 мг/кг/сут коротким курсом. Восстановление лейкопоза фиксировано через 14 дней от ТГСК. По данным исследования гемопоэтического химеризма на +23-й день от ТГСК клеточность по линии CD34<sup>+</sup> составила 16% собственных клеток.

На +20-й день от ТГСК отмечалась манифестация генерализованной лимфаденопатии с вовлечением шейных, заушных, надключичных, подмышечных, паховых лимфоузлов, рефрактерной фебрильной лихорадки с нарастанием уровня провоспалительных маркеров (без эффекта на проводимую комбинированную противомикробную терапию), экзантемы. По данным морфо-иммунологических исследований биоптата лимфоузла и кожи, а также инструментальных методов обследования у пациента диагностирован рецидив с поражением околоушных желез, внутригрудных, медиастинальных, шейных, подмышечных, надключичных, подключичных, паховых лимфоузлов, кожных покровов.

Учитывая экспрессию ALK в опухолевых клетках, была начата терапия ингибитором тирозинкиназ кризотинибом, введение винбластина. Терапия осложнилась развитием агранулоцитоза без ответа на стимуляцию лейкопоза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, орофарингеального мукозита III степени, пареза кишечника с выраженным абдоминальным болевым синдромом, вторичной артериальной гипертензии. На +60-й день от ТГСК отмечено стремительное ухудшение состояния с появлением общемозговых симптомов, угнетения сознания, отека вещества головного мозга (подтверждено компьютерной томограммой), церебральной ишемии. По данным анализа ликвора: цитоз 110 кл/мм<sup>3</sup>, лимфоидные клетки относящиеся к АККЛ – 63%. Таким образом, у ребенка диагностировано прогрессирование лимфомы с поражением центральной нервной системы, пациенту присвоен паллиативный статус. Летальный исход наступил в связи с дальнейшим прогрессированием основного заболевания на +70-й день от алло-ТГСК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на хорошие результаты лечения НХЛ у детей в целом, лечение р/р НХЛ по-прежнему остается крайне сложной задачей, что продемонстрировано в 2 представленных клинических случаях, а также в крупных международных исследованиях [5, 8]. Пятилетняя ОВ пациентов с р/р НХЛ после ТГСК составляет не более 50%, а без трансплантации – всего 10%. В представленных нами клинических случаях оба пациента погибли на ранних сроках после ТГСК: один от второй опухоли, другой от прогрессии лимфопролиферативного заболевания, несмотря на предшествующую многолинейную терапию, отсутствие тяжелых посттрансплантационных осложнений, приживление трансплантата и хорошие показатели донорского гемопоэтического химеризма, а также развитие РТПХ на ранних сроках после ТГСК, что позволяло предположить потенциальный эффект «трансплантат против лимфомы».

Модификация препаративных режимов (использование режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью) в целях снижения потенциальной токсичности на фоне тяжелого соматического статуса и предшествующих массивных блоков ПХТ позволила избежать у пациентов развития тяжелых посттрансплантационных осложнений, при этом обеспечила приживление трансплантата и донорский гемопоэтический химеризм. Несмотря на это, с помощью алло-ТГСК не удалось обеспечить достаточного противоопухолевого эффекта ни с помощью различных режимов ПХТ, в том числе с включением высокоэффективных химиопрепаратов

против лимфом, таких как бендамустин [16], ни с помощью функции иммунных факторов трансплантата. У первого пациента развилась вторая опухоль – острый Т-лимфобластный лейкоз, у второго – ранняя прогрессия лимфомы. Применение противоречивой терапии с включением таргетного препарата кризотиниб у второго пациента также не позволило сдержать прогрессирование основного заболевания. Выбор источника периферических стволовых клеток также не повлиял на исход алло-ТГСК.

Таким образом, данные литературы и представленные клинические случаи указывают на крайне агрессивную природу некоторых вариантов НХЛ, не позволяющую достичь длительной ремиссии даже в случаях применения таких интенсивных методов терапии, как алло-ТГСК. Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью позволяют избежать тяжелых посттрансплантационных осложнений у пациентов с тяжелым соматическим статусом, обеспечивают хорошее приживление трансплантата и донорский химеризм. Однако, несмотря на удовлетворительную функцию трансплантата, а также развитие РТПХ, добиться достаточного эффекта «трансплантат против лимфомы» не удается. В целях улучшения результатов алло-ТГСК у пациентов с подобными агрессивными р/р НХЛ необходимо проведение как дальнейших исследований природы НХЛ, так и клинических исследований с возможным применением «бридж»-терапии перед алло-ТГСК в виде предшествующей ауто-ТГСК, таргетной и иммунотерапии.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Sergeenko K.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>  
**Kirgizov K.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>  
**Machneva E.B.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>  
**Burlaka N.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>  
**Potemkina T.I.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>  
**Mitrov K.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2010-5534>  
**Elfimova A.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8143-5791>  
**Smirnova D.S.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>  
**Malova M.D.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9112-5973>  
**Lozovan Yu.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>  
**Fatkullin R.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8428>  
**Stepanyan N.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>  
**Aliev T.Z.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>  
**Kostareva I.O.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>  
**Skvortsova Yu.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>  
**Kozlov A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4072-601X>  
**Batmanova N.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>  
**Matinyan N.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>  
**Gorbunova T.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>  
**Valiev T.T.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>  
**Varfolomeeva S.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

## Литература / References

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению неходжкинских лимфом у детей. М.; 2015. [Электронный ресурс] URL: [http://nodgo.org/sites/default/files/19%20%D0%9D%D0%A5%D0%9B\\_%D1%80%D0%B5%D0%B4%201.pdf](http://nodgo.org/sites/default/files/19%20%D0%9D%D0%A5%D0%9B_%D1%80%D0%B5%D0%B4%201.pdf) (дата обращения 03.03.2024). [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin lymphomas in children. Moscow; 2015. [Electronic resource] URL: [http://nodgo.org/sites/default/files/19%20%D0%9D%D0%A5%D0%9B\\_%D1%80%D0%B5%D0%B4%201.pdf](http://nodgo.org/sites/default/files/19%20%D0%9D%D0%A5%D0%9B_%D1%80%D0%B5%D0%B4%201.pdf) (access date 03.03.2024). (In Russ.)].
2. Chiu B.C.-H., Hou N. Epidemiology and Etiology of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Treat Res* 2015; 165: 1–25. DOI: 10.1007/978-3-319-13150-4\_1
3. Bollard C.M., Lim M.S., Gross T.G.; COG Non-Hodgkin Lymphoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (6): 979–84. DOI: 10.1002/pbc.24416. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23255391; PMCID: PMC4327936.
4. Oliveira M.C.L., Sampaio K.C., Brito A.C., Campos M.K., Murao M., Gusmão R., et al. 30 Years of Experience with Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: a retrospective cohort study. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2020; 66 (1): 25–30. DOI: 10.1590/1806-9282.66.1.25
5. Moleti M.L., Testi A.M., Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2020; 189 (5): 826–43. DOI: 10.1111/bjh.16461
6. Berning P., Schmitz N., Ngoya M., Finel H., Boumendil A., Wang F., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for NK/T-cell lymphoma: an international collaborative analysis. *Leukemia* 2023; 37 (7): 1511–20. DOI: 10.1038/s41375-023-01924-x
7. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019.
8. Peniket A.J., Ruiz de Elvira M.C., Taghipour G., Cordonnier C., Gluckman E., de Witte T., Santini G., et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 667–78. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703891
9. Moleti M.L., Testi A.M., Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2020; 189 (5): 826–43. DOI: 10.1111/bjh.16461
10. Burkhardt B., Pillon M., Taj M., Garnier N., Minard V., Hazar V., et al. Role of HST in children and adolescents with refractory or relapsed NHL. *Br J Haematol* 2018; 182 (Suppl 1): 24 (abstract 30).
11. Satwani P., Jin Z., Martin P.L., Bhatia M., Garvin J.H., George D., et al. Sequential myeloablative autologous stem cell transplantation and reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and feasible in children, adolescents and young adults with poor-risk refractory or recurrent Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2015; 29 (2): 448–55. DOI: 10.1038/leu.2014.194
12. Chen Y.B., Li S., Fisher D.C., Driscoll J., Del Rio C., Abramson J., et al. Phase II Trial of Tandem High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation Followed by Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with High-Risk Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (9): 1583–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.016
13. Baek D.W., Moon J.H., Lee J.H., Kang K.W., Lee H.S., Eom H.S., et al.; Korean Society of Blood and Marrow Transplantation. Real-world data of long-term survival in patients with T-cell lymphoma who underwent stem cell transplantation. *Blood Cancer J* 2023; 13 (1): 95. DOI: 10.1038/s41408-023-00868-w
14. Knörr F., Brugières L., Pillon M., Zimmermann M., Ruf S., Attarbaschi A. 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: 10.1200/jco.20.00157
15. Галимов А.Н., Лепик Е.Е., Козлов А.В., Геворгян А.Г., Казанцев И.В., Юхта Т.В. и др. Лечение рецидивирующей и рефрактерной анапластической крупноклеточной лимфомы, экспрессирующей киназу анапластической лимфомы: опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (1): 22–31. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-22-31 [Galimov A.N., Lepik E.E., Kozlov A.V., Gevorgyan A.G., Kazantsev I.V., Yukhta T.V., et al. The treatment of relapsed/refractory anaplastic large cell lymphoma expressing the anaplastic lymphoma kinase: a single-center experience. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (1): 22–31. (In Russ.)].
16. Munakata W., Tobinai K. The discovery and the development of bendamustine for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Discov* 2016; 11 (11): 1123–30. DOI: 10.1080/17460441.2016.1233174