

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

### Некоторые аспекты трансплантации костного мозга у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом острого лимфобластного лейкоза: обзор литературы и собственное наблюдение

**Н.Н. Субботина, А.В. Попа, И.С. Долгополов, В.К. Бояршинов, Р.И. Пименов, В.В. Дайлидите, Г.Л. Менткевич**

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

#### РЕФЕРАТ

Известно, что с увеличением количества факторов риска рецидивов острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) более выраженными становятся различия в выживаемости пациентов, получавших только химиотерапию либо химиотерапию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Для детей и молодых взрослых с ОЛЛ стандартом остаются миелоаблативные режимы кондиционирования перед выполнением ТГСК. Наиболее высокие показатели выживаемости демонстрирует исторический «режим TOT-ЦФ» с последующей ТГСК от совместимого родственного донора. Выживаемость пациентов с рецидивами ОЛЛ после аллогенной ТГСК остается низкой. Повторная ТГСК остается единственным возможным лечебным подходом для достижения длительной выживаемости не более чем у 10–15 % больных. Поздние рецидивы после первой ТГСК и возраст пациентов менее 10 лет являются статистически значимыми факторами более благоприятного прогноза. В статье приводится собственное клиническое наблюдение больной ОЛЛ из группы очень высокого риска, которой проводились химиотерапия, 3 аллогенных родственных ТГСК с привлечением разных доноров, а также дополнительная трансфузия периферических стволовых клеток крови от второго HLA-совместимого донора. Ко времени подготовки публикации (23 мес. после гаплоидентичной ТГСК) пациентка остается под наблюдением в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, крайне неблагоприятный прогноз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, режим кондиционирования.

**Получено:** 3 марта 2015 г.

**Принято в печать:** 3 июня 2015 г.

## BONE MARROW TRANSPLANTATION

### Bone Marrow Transplantation in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia with Extremely Poor Prognosis: Literature Review and Case Report

**N.N. Subbotina, A.V. Popa, I.S. Dolgoplov, V.K. Boyarshinov, R.I. Pimenov, V.V. Dailidite, G.L. Mentkevich**

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

#### ABSTRACT

The difference in the survival rate between patients receiving the chemotherapy alone and those receiving the chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) becomes more significant with the increased number of acute lymphoblastic leukemia (ALL) risk factors. Myeloablative conditioning regimens remain a gold standard before HSCT in children and young adults with ALL. The traditional TBI-CPM based conditioning regimen followed by HSCT from related HLA identical donor demonstrates the highest survival rates. The survival rate of patients with ALL relapses after allogeneic HSCT remains low. The second HSCT is the only possible therapeutic option that provides a longer survival rate for not more than 10–15 % of patients. Delayed relapses after the first HSCT and patient's age less than 10 y.o. are statistically significant factors of a better prognosis. The article describes author's own experience in the management of an ALL high-risk group patients who have undergone chemotherapy, 3 allogeneic related HSCT with involvement of several donors, as well as an additional transfusion of peripheral blood stem cells obtained from the second HLA matching donor. The patient remains under medical supervision in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center by the date of composition of this paper (23 months after a haploidentical HSCT).

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, extremely poor prognosis, hematopoietic stem cell transplantation, conditioning regimen.

**Received:** March 3, 2015

**Accepted:** June 3, 2015

Для переписки: Наталья Николаевна Субботина, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-45-08; e-mail: natik-23@yandex.ru

Для цитирования: Субботина Н.Н., Попа А.В., Долгополов И.С., Бояршинов В.К., Пименов Р.И., Дайлидите В.В., Менткевич Г.Л. Некоторые аспекты трансплантации костного мозга у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом острого лимфобластного лейкоза: обзор литературы и собственное наблюдение. *Клин. онкогематол.* 2015; 8(3): 331–336.

For correspondence: Natal'ya Nikolaevna Subbotina, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-45-08; e-mail: natik-23@yandex.ru

For citation: Subbotina N.N., Popa A.V., Dolgoplov I.S., Boyarshinov V.K., Pimenov R.I., Dailidite V.V., Mentkevich G.L. Bone Marrow Transplantation in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia with Extremely Poor Prognosis: Literature Review and Case Report. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(3): 331–336. (In Russ.)

## ВВЕДЕНИЕ

Благодаря разработке современных риск-адаптированных протоколов излечение от острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) возможно у 80–85 % детей [1–5]. Однако существует категория больных с крайне высоким риском рецидива заболевания даже после проведения интенсивной программной терапии. У исследователей разных стран существуют разные критерии высокого риска ОЛЛ и разные подходы к лечению. Однако, по совокупным данным, выживаемость пациентов с ОЛЛ высокого риска не превышает 30–60 % [1]. В силу различных причин показатели выживаемости подростков и молодых взрослых с онкологическими заболеваниями в целом и с ОЛЛ в частности существенно ниже, чем у детей [6, 7].

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Достижения и результаты применения лечебных протоколов становятся причиной коррекции показаний к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при ОЛЛ высокого риска в первой ремиссии. Однако известно, что чем больше факторов риска рецидива, тем существеннее разница в выживаемости пациентов, получавших только химиотерапию или химиотерапию и ТГСК. По данным А. Balduzzi и соавт., наибольшую значимость в улучшении выживаемости детей с ОЛЛ высокого риска имела аллогенная трансплантация (аллоТГСК) от совместимого родственного донора в группе пациентов, не ответивших на индукционное лечение [8].

Выживаемость пациентов с рецидивами ОЛЛ после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) остается крайне низкой. В подобных ситуациях повторная ТКМ дает единственный шанс на длительную ремиссию заболевания. По данным японских авторов, изучавших результаты повторной аллогенной трансплантации у 171 ребенка с рецидивами ОЛЛ после первой аллоТГСК, 2-летняя общая выживаемость (ОВ) во всей группе составила  $29,4 \pm 3,7$  %; частота рецидивов и летальность через 2 года после второй трансплантации были  $44,1 \pm 4,0$  и  $18,8 \pm 3,5$  % соответственно [9]. Авторы заявляют, что ко времени выполнения повторной ТГСК 47 % пациентов не достигли ремиссии. В представленном авторами статьи рисунке к 5-му году наблюдения показатель ОВ находился на уровне 20 % (рис. 1).

Такие показатели, как возраст пациентов менее 10 лет, развитие рецидива более чем через 180 дней от первой ТГСК, применение при повторной ТГСК миелоаблативного кондиционирования с тотальным облучением тела (ТОТ), а также достижение ремиссии перед повторной ТГСК, были статистически значимо связаны с

лучшей выживаемостью у детей (табл. 1) [9]. Однако при многофакторном анализе выяснилось, что лишь поздний рецидив после первой ТГСК и возраст пациентов оказались статистически значимыми факторами более благоприятного прогноза. Близким к уровню статистической значимости был также показатель достижения повторной ремиссии (табл. 2). Ни наличие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), ни тип донора ТГСК не оказывали влияния на результаты повторных трансплантаций в рамках цитируемого исследования [9].

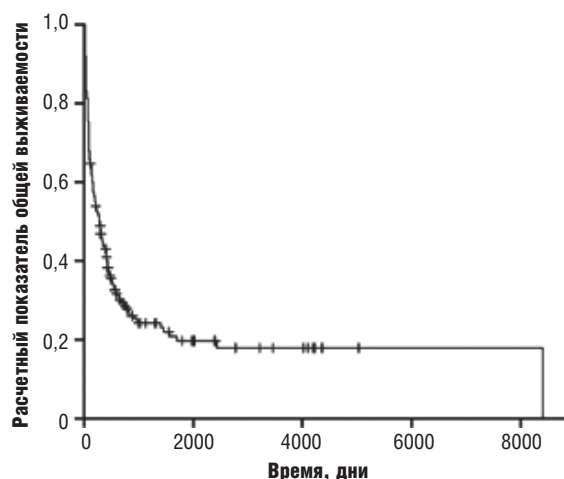


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с рецидивами острого лимфобластного лейкоза после повторной аллоТГСК [9]

Fig. 1. Overall survival rate of patients with relapses of acute lymphoblastic leukemia after repeated alloSCT [9]

Таблица 1. Факторы, влияющие на выживаемость детей с рецидивами острого лимфобластного лейкоза после второй аллоТГСК [9]

Показатель	2-летняя ОВ, %	p
Возраст, лет		
< 10	35,9	0,030
≥ 10	23,4	
Время до рецидива после 1-й ТГСК, дни		
≤ 180	17,7	0,00002
> 180	42,3	
Статус болезни перед 2-й ТГСК		
Ремиссия	47,9	0,0003
Отсутствие ремиссии	15,3	
Режим кондиционирования перед 2-й ТГСК		
ТОТ (> 8 Гр)	41,9	0,003
Бу (> 8 мг/кг)	25,2	
РКСИ	28,0	

Бу — бусульфан; РКСИ — режим кондиционирования со сниженной интенсивностью; ТОТ — тотальное облучение тела.

**Таблица 2.** Многофакторный анализ параметров, влияющих на летальность у пациентов с рецидивами острого лимфобластного лейкоза после второй аллоТГСК [9]

Показатель	ОР	<i>p</i>
Возраст, лет		
< 10	1	
≥ 10	2,17	0,002
Время до рецидива после 1-й ТГСК, дни		
≤ 180	1	
> 180	0,59	0,040
Статус болезни перед 2-й ТГСК		
Ремиссия	1	
Отсутствие ремиссии	1,59	0,070
Режим кондиционирования перед 2-й ТГСК		
ТОТ (> 8 Гр)	1	
Бу (> 8 мг/кг)	0,87	0,690
РКСИ	1,12	0,720

Бу — бусульфан; ОР — относительный риск; РКСИ — режим кондиционирования со сниженной интенсивностью; ТОТ — тотальное облучение тела.

Подобное исследование у взрослых было проведено в клинике M.D. Anderson (США). Повторная аллоТГСК выполнена 31 пациенту с рецидивами ОЛЛ после первой трансплантации. Ремиссии на момент второй ТГСК не достигли у 39 % пациентов. ОВ 3-летней во всей группе составила 11 % [10]. В исследовании рабочей группы по острым лейкозам Европейского сообщества по трансплантации костного мозга (ALWP-ЕВМТ — Acute Leukemia Working Party, European Society for Blood and Marrow Transplantation) из 465 взрослых пациентов с рецидивами ОЛЛ после первой аллоТГСК 93 пациентам проводилась повторная трансплантация. В этой группе больных 2-летней ОВ составила 26 % [11].

В условиях отсутствия соответствующих рандомизированных исследований актуальным по настоящее время вопросом и предметом дискуссий остается выбор режима кондиционирования (миелоаблативный или со сниженной интенсивностью) при проведении аллоТГСК больных ОЛЛ. По данным ALWP-ЕВМТ, многофакторный сравнительный анализ двух типов режимов кондиционирования у 576 пациентов с ОЛЛ в возрасте 45 лет и старше выявил высокий риск рецидивов заболевания после проведения режима кондиционирования со сниженной интенсивностью (РКСИ) по сравнению со стандартным миелоаблативным режимом (МАР). Кроме того, статистически значимой разницы в показателях 2-летней БРВ (безрецидивная выживаемость) и ОВ не отмечено, что связано со статистически значимо меньшей трансплантационной летальностью пациентов, получивших РКСИ [12] (табл. 3).

**Таблица 3.** Влияние режимов кондиционирования на частоту рецидивов, выживаемость и трансплантационную летальность через 2 года после ТГСК: результаты многофакторного анализа [12]

Показатель	Относительный риск	<i>p</i>
Частота рецидивов	1,98	0,0001
БРВ	0,84	0,230
ОВ	1,21	0,230
Трансплантационная летальность	0,59	0,030

Подобные результаты были получены в сравнительном исследовании из Южной Кореи у взрослых пациентов с ОЛЛ. В ходе многофакторного анализа было выявлено, что частота рецидивов при проведении РКСИ ( $n = 60$ ) оказалась статистически значимо выше, чем при использовании МАР ( $n = 120$ ): относительный риск (ОР) 2,07;  $p = 0,019$ . Статистически значимых различий в 5-летней БРВ не выявлено [13].

Сравнительные исследования РКСИ и МАР у детей ограничены малочисленностью групп, разнородностью исследуемых популяций, что связано с хорошей в целом переносимостью детьми стандартных МАР. Таким образом, по современным представлениям, применение РКСИ обосновано у пациентов старшей возрастной группы или у пациентов с противопоказаниями к проведению стандартных МАР [14].

Другой важный вопрос, особенно в детской практике, — это применение тотального облучения тела (ТОТ) в режимах кондиционирования при ОЛЛ. Актуальность обусловлена накопленными знаниями об отдаленных осложнениях ТОТ, выполненного в детском возрасте. К ним относятся нарушения функции эндокринных желез, задержка роста, катаракта, вторые опухоли. По показателям 3–5-летней выживаемости ранее было продемонстрировано преимущество ТОТ-содержащих режимов при трансплантации от совместимых родственных доноров у детей с ремиссией ОЛЛ. В выводах рандомизированного клинического исследования ЕВМТ у детей (1997–2000) результаты трансплантации с применением режима кондиционирования на основе бусульфана (Бу) уступают таковым на основе ТОТ [15]. Ввиду малочисленности групп статистически значимыми оказались только данные 3-летней бессобытийной выживаемости у детей с трансплантацией в первой ремиссии ОЛЛ: Бу ( $n = 5$ ) 33,3 % vs ТОТ ( $n = 6$ ) 83,3 % ( $p = 0,045$ ). У детей во второй и последующей ремиссиях статистически значимой разницы не выявлено. При оценке пропорционального риска Кокса было установлено статистически значимое увеличение частоты рецидивов после использования режима на основе Бу, а летальность от трансплантационных осложнений или от рецидивов оказалась в 3 раза выше при использовании режима на основе Бу по сравнению с ТОТ (3 полных ремиссии;  $p = 0,025$ ).

В рамках другого крупного клинического исследования также сравнивали режимы кондиционирования при выполнении аллоТГСК от HLA-совместимого родственного донора у детей с ОЛЛ [16]. По результатам многофакторного анализа статистически значимого различия в вероятности рецидива после ТГСК с использованием режима кондиционирования Бу-ЦФ (циклофосфамид) в сравнении с режимом ТОТ-ЦФ не выявлено (ОР 1,3;  $p = 0,117$ ). Частота смертельных осложнений трансплантации оказалась статистически значимо выше при использовании режима Бу-ЦФ в сравнении с режимом на основе ТОТ (ОР 1,68;  $p = 0,012$ ).

В приведенных выше исследованиях, а также во многих других более высокая трансплантационная летальность при использовании химиотерапевтического режима Бу-ЦФ во многом связывалась с частым развитием у пациентов фатальной веноокклюзионной болезни печени, интерстициального пневмонита и инфекционных осложнений [16–21]. В указанных исследованиях не изучались отдаленные результаты выполненных транс-

плантаций, однако в работах упоминается повышенный риск отдаленных осложнений ТОТ у детей и приводятся соответствующие литературные ссылки [22–24].

Таким образом, на основании анализа литературных данных можно заключить, что аллоТГСК оправдана у пациентов с ОЛЛ высокого риска. Для детей и молодых взрослых стандартом остаются миелоаблативные режимы кондиционирования перед ТГСК. Наилучшие результаты по БРВ имеет режим ТОТ-ЦФ с последующей ТГСК от совместимого родственного донора. Излечение больных с рецидивами ОЛЛ после проведенной им ранее аллоТГСК возможно у небольшого (< 15–20 %) числа пациентов. В подобных ситуациях шансы на успех выше при более поздних рецидивах после ТГСК при условии достижения ремиссии перед второй ТГСК, а также у детей младшего возраста.

Мы представляем описание клинического наблюдения по проведению повторных аллоТГСК пациентке с ОЛЛ высокого риска.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Б. впервые заболела в феврале 2010 г. в возрасте 18 лет, когда появилась фебрильная лихорадка, нечеткость зрения, выраженная слабость. В крови обнаружены гиперлейкоцитоз с числом лейкоцитов до  $83 \times 10^9/\text{л}$  (в лейкоцитарной формуле 93 % бластных клеток), анемия (гемоглобин 102 г/л) и тромбоцитопения с числом тромбоцитов  $50 \times 10^9/\text{л}$ . По результатам обследования был установлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз, про-В-иммуноподвариант, t(4;11); *MLL-AF4*(+), с поражением ЦНС. Начато лечение по протоколу BFM ALL 2002. К 15-му дню в костном мозге сохранялось 18,7 % бластных клеток, уровень минимальной остаточной болезни, по данным молекулярного исследования (отношение *MLL-AF4/ABL*), составил 3,2 %. К 33-му дню лечения количество бластных клеток в костном мозге уменьшилось до 2 %, уровень минимальной остаточной болезни составил 0,4 %. Таким образом, у пациентки определенно наблюдалась рефрактерность к лечению изначально биологически неблагоприятного лейкоза. Молекулярная ремиссия впервые была достигнута в июне 2010 г., спустя 4 мес. после начала проведения протокола первой индукции и первого блока консолидации HR1. После второго блока консолидации и краниального облучения в дозе 12 Гр пациентке был выполнен MAP, включавший тресульфид 36 000 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 30 мг/кг и циклофосфамид 120 мг/кг за курс, и 11.08.2010 г. проведена родственная HLA-совместимая аллоТКМ. Химиотерапевтический режим кондиционирования был выбран с целью избежать возможных отдаленных токсических осложнений ТОТ у молодой пациентки. В качестве источника трансплантата использовался костный мозг сиблинга, полученный в день трансплантации путем эксфузии и содержащий  $1,8 \times 10^8/\text{кг}$  массы тела реципиента ядросодержащих клеток и  $0,7 \times 10^6/\text{кг}$  клеток CD34+. Токсичность режима кондиционирования (мукозит, кишечная, кожная, печеночная) не превысила I степень. Помимо фебрильной нейтропении посттрансплантационный период осложнился развитием аллергической реакции в виде отека Квинке и крапивницы на внутривенные введения такролимуса и циклоспорина А. В связи с этим профилактика острой

РТПХ проводилась циклоспорином А для приема внутрь и коротким курсом метотрексата внутривенно. Восстановление числа лейкоцитов более  $1 \times 10^9/\text{л}$  отмечалось на Д+20, тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  — на Д+30. По данным молекулярного исследования, на Д+26 был констатирован 100 %-й донорский химеризм. В течение посттрансплантационного периода наблюдения признаков острой или хронической РТПХ у пациентки не отмечалось, за исключением слабовыраженных проявлений синдрома сухого глаза. Индекс Карновского составлял 100 %. Иммуносупрессивные препараты были отменены спустя 3 мес. после ТКМ.

При плановом обследовании в декабре 2012 г. в крови у пациентки обнаружены бластные клетки, составлявшие 66 % в лейкоцитарной формуле. Был диагностирован костномозговой рецидив ОЛЛ, иммунофенотипически идентичный исходному варианту заболевания и также несущий химерный ген *MLL-AF4*. Пациентке была начата индукция ремиссии по протоколу COG AALL07P1 препаратами преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин, ПЭГ-аспарагиназа, бортезомиб. После первого блока индукции была констатирована молекулярная ремиссия при восстановлении полного донорского кроветворения. Учитывая, что клетки донорской иммунной системы не способны контролировать развитие рецидива, было принято решение о проведении повторной ТГСК с привлечением другого донора.

В семье пациентки был еще один HLA-совместимый сиблинг — сестра 10 лет. После проведения второго блока индукции, включавшего этопозид, циклофосфамид и бортезомиб, был применен второй MAP, включавший мелфалан  $140 \text{ мг}/\text{м}^2$  в Д–4, бортезомиб  $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$  в Д–4, ТОТ с разовой очаговой дозой 2 Гр 2 раза в сутки в дни –3, –2, –1 (СОД 12 Гр). Инфузия костного мозга осуществлена 19.04.2013 г. от сестры с количеством ядросодержащих клеток  $0,8 \times 10^8/\text{кг}$  массы тела реципиентки. Профилактика острой РТПХ проводилась циклоспорином А для приема внутрь. Токсичность режима выражалась в развитии мукозита III степени. С Д+17 у пациентки отмечалась фебрильная лихорадка и появилась пятнистая кожная сыпь. Состояние разрешилось после применения короткого курса глюкокортикостероидов и смены антибактериальной терапии.

К Д+22 признаков восстановления кроветворения не отмечалось. При исследовании костного мозга была констатирована его аплазия, химерный ген в полученном материале не определялся. Исследование донорского химеризма показало, что все немногочисленные ядросодержащие клетки костного мозга принадлежат второму донору. Учитывая аплазию костного мозга и отсутствие РТПХ, с Д+23 иммуносупрессивные препараты были отменены. У пациентки сохранялись цитопения с числом лейкоцитов  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $0,05 \times 10^9/\text{л}$  и выраженная зависимость от трансфузий компонентов крови. На тот момент лейкоциты крови на 75 % были представлены НК-клетками. Принимая во внимание отсутствие тенденции к восстановлению костномозгового кроветворения, выраженную трансфузионную зависимость, а также риск развития фатальной инфекции с учетом состава крови и костного мозга в данные сроки после ТКМ, было принято решение о срочной ТГСК от альтернативного родственного донора — гаплоидентичного по HLA отца пациентки.

После проведения иммуноаблативного режима кондиционирования, включавшего флударабин 120 мг/м<sup>2</sup> и антитимоцитарный иммуноглобулин 30 мг/кг в курсовой дозе, 22.05.2013 г. выполнена третья аллоТКМ от гаплоидентичного родственного донора. Клеточность перелитого костного мозга, стимулированного гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), составила: ядросодержащие клетки —  $4,5 \times 10^8$ /кг, клетки CD34+ —  $1,9 \times 10^6$ /кг массы тела реципиента. Профилактика острой РТПХ осуществлялась одновременно с профилактикой отторжения трансплантата (ожидаемого с высокой степенью вероятности) ранним (начиная с Д-5) назначением циклоспорина А и микофенолата мофетила, введением циклофосфида в дозе 50 мг/кг в Д+3, а также переливанием высоких доз иммуноглобулина человека. Однако, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, на 3-й неделе после пересадки у пациентки наступило отторжение гаплоидентичного трансплантата, и ей отменена иммуносупрессивная терапия. Спустя 2 нед. после отмены циклоспорина А на фоне сохраняющейся цитопении IV степени у пациентки развилась острая РТПХ II степени, после чего вновь были назначены иммунодепрессанты (глюкокортикостероиды и циклоспорин А).

В течение последующих 3 мес. наблюдалось постепенное повышение уровня лейкоцитов до  $1 \times 10^9$ /л и тромбоцитов до  $15 \times 10^9$ /л, постепенно снижалась зависимость от трансфузий компонентов крови. Исследование пунктата и трепанобиоптата костного мозга через 100 дней после последней ТКМ показало его низкую клеточность со 100%-м кроветворением за счет второго HLA-совместимого донора. Химерный ген *MLL-AF4* в ядросодержащих клетках костного мозга не определялся.

Следует отметить, что нарушению функции костного мозга пациентки способствовала хроническая перегрузка железом с уровнем ферритина до 12 000 нг/мл и уровнем железа сыворотки до 70 мкмоль/л. В связи с высокими показателями перегрузки железом начата хелаторная терапия деферазироксом. Через 4 мес. после гаплоидентичной ТГСК состояние пациентки ухудшилось из-за развития перфоративных язв тощей кишки на фоне сохранявшейся панцитопении. Язвенные дефекты были ушиты. Терапия деферазироксом была прекращена, т. к. применение глюкокортикостероидов и хелаторная терапия после ТОТ повышали риск повторного развития перфоративных язв ЖКТ.

В восстановительный послеоперационный период, в связи с высоким риском тяжелых инфекционных осложнений и сохраняющейся панцитопенией, по жизненным показаниям была осуществлена «доливка» (дополнительная трансфузия) стимулированных Г-КСФ периферических стволовых клеток крови от второго HLA-совместимого донора в дозе  $0,6 \times 10^6$  CD34+ и  $1,5 \times 10^8$  CD3+ на 1 кг массы тела реципиентки. Через месяц после «доливки» периферических стволовых клеток крови уровень лейкоцитов у пациентки нормализовался, а тромбоцитов было  $30-40 \times 10^9$ /л, гемоглобин — 80 г/л. На фоне восстановления лейкоцитарного роста у пациентки появились признаки хронической РТПХ с поражением глаз, кожи и слизистых, печени. После назначения микофенолата мофетила, а также проведения сеансов экстракорпорального фотофереза проявления РТПХ существенно уменьшились. Длительное отсутствие гемотрансфузий привело к значи-

тельному снижению показателей перегрузки железом: ферритина — до 4000 нг/мл, железа — до 20 мкмоль/л.

В марте 2014 г. (спустя 10 мес. после гаплоидентичной ТГСК) в связи с развитием тяжелых токсических печеночных осложнений (гипербилирубинемия более 3 норм, повышение активности аланин- и аспартатами-нотрансфераз) на фоне приема микофенолата мофетила (выпускаемого другой компанией-производителем), а также учитывая отсутствие клинически значимой РТПХ, иммуносупрессивная терапия была полностью прекращена. После отмены иммунодепрессантов отмечена нормализация показателей функции печени.

Вместе с тем из-за длительного интенсивного лечения у пациентки наблюдался целый ряд осложнений: кахексия на фоне гипокалорийного питания, мукозит, периферическая нейропатия, гиперпролактинемия, атипичная пневмония. При проведении МРТ головного мозга были выявлены множественные очаги лейкомаляции.

Далее пациентка наблюдалась за пределами России, получала программу реабилитации. По возвращении в Россию, спустя 15 мес. после гаплоидентичной ТГСК, было отмечено усиление проявлений хронической РТПХ, максимально выраженных на коже в виде склеродермии. Дальнейшее лечение осуществлялось в отделении интенсивной терапии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», где был назначен длительный курс глюкокортикостероидов.

Ко времени подготовки статьи (23 мес. после гаплоидентичной ТГСК) пациентка остается под наблюдением, ведет активный образ жизни, несмотря на проявления хронической распространенной РТПХ и осложнений терапии (склеродермию, мукозит, кахексию, периферическую нейропатию, пневмонию). Проводится постепенное снижение доз глюкокортикостероидов. Индекс Карновского составляет 80 %.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как при первичном ОЛЛ очень высокого риска, так и при его рецидивах следует четко определиться с выбором вида лечения: стандартный или с выполнением ТКМ. При выборе последней необходимо уделить особое внимание подбору режима кондиционирования — химиотерапевтического или на основе ТОТ. На наш взгляд, эти два вопроса следует решать индивидуально у каждого пациента, принимая во внимание такие факторы, как время ответа на индукцию/реиндукцию, длительность ремиссии, возраст пациента, его клинический и социальный статус, приверженность к терапии, а также вид трансплантации и ожидаемое качество материала для ее выполнения. Необходимо взвешенная оценка всех перечисленных факторов перед принятием решения о виде лечения. Поиск новых способов преодоления рефрактерности лейкозных клеток к терапии необходим для улучшения результатов лечения пациентов с ОЛЛ очень высокого риска.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.В. Попа является членом редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика» и не участвовал в рецензировании рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Н.Н. Субботина.

**Сбор и обработка данных:** Н.Н. Субботина, В.К. Бояршинов, Р.И. Пименов, В.В. Дайлидите.

**Предоставление материалов исследования:** Н.Н. Субботина, В.К. Бояршинов, Р.И. Пименов, В.В. Дайлидите.

**Анализ и интерпретация данных:** Н.Н. Субботина, Г.Л. Менткевич, И.С. Долгополов, А.В. Попа.

**Подготовка рукописи:** Н.Н. Субботина, Г.Л. Менткевич, И.С. Долгополов, А.В. Попа.

**Окончательное одобрение рукописи:** Н.Н. Субботина, Г.Л. Менткевич, И.С. Долгополов, А.В. Попа.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Favre C., Foa R., Locatelli F. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a report from the AIEOP registry. *Haematologica*. 2013; 98(8): 1273–81.
2. Silverman L.B., Gelber R.D., Clavell L.A. et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001; 97(5): 1211–8.
3. Arico M., Valsecchi M.G., Messina C. et al. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. *Blood*. 2002; 100(2): 420–6.
4. Pui C.H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008; 371(9617): 1030–43.
5. Pulte D., Gondos A., Brenner H. Trends in 5-and 10-year survival after diagnosis with childhood hematologic malignancies in the United States 1990–2004. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100(18): 1271–3.
6. Burke P.W., Douer D. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Acta Haematol.* 2014; 132(3–4): 264–73.
7. Barry E.V., Silverman L.B. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2008; 3(3): 161–6.
8. Balduzzi A., Klingebiel T., Peters C. et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomization in an international prospective study. *Lancet*. 2005; 366(9486): 635–42.
9. Kato M., Horikoshi Y., Okamoto Y. et al. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(10): 1307–11.
10. Poon L.M., Bassett R. Jr, Kebriaei P. et al. Outcomes of second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(5): 666–70.
11. Spyridonidis A., Labopin M., Rocha V. et al. Immunotherapy Subcommittee of Acute Leukemia Working Party. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia*. 2012; 26(6): 1211–7.
12. Mohty M., Nagler A., Rocha V. et al. Acute Leukemia Working Party of EBMT. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2010; 116(22): 4439–43.
13. Eom K.S., Shin S.H., Lee S. et al. Comparable long-term outcomes after reduced-intensity conditioning versus myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult high-risk acute lymphoblastic leukemia in complete remission. *Am. J. Hematol.* 2013; 88(8): 634–41.
14. Verneris M.R., Eapen M., Davies S.M. et al. Reduced-Intensity Conditioning Regimens for Allogeneic Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(9): 1237–44.
15. Bunin N., Cnaan A., Simms S. et al. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32(6): 543–8.
16. Davies S.M., Ramsay N.K., Horowitz M.M. et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(2): 340–7.
17. Blaise D., Maraninchi D., Archimbaud E. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: A randomized trial of a busulfan-cytosine versus cytosine-total body irradiation as preparative regimen. A report from the Groupe d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. *Blood*. 1992; 79: 2578–82.
18. Dusenbery K.E., Daniels K.A., McClure J.S. et al. Randomized comparison of cyclophosphamide-total body irradiation versus busulfan-cyclophosphamide conditioning in autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 119–28.
19. Ringden O., Ruutu T., Remberger M. et al. A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia: A report from the Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood*. 1994; 83: 2723–30.
20. Ringden O., Labopin M., Tura S. et al. A comparison of busulfan versus total body irradiation combined with cyclophosphamide as conditioning for autograft or allograft bone marrow transplantation in patients with acute leukemia. *Br. J. Haematol.* 1996; 93: 637–45.
21. Rozman C., Carreras E., Qian C. et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease following HLA-identical sibling bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17: 75–80.
22. Bhatia S., Ramsay N.K., Neglia J.P. et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood*. 1996; 87(9): 3633–9.
23. Deeg H.J., Gluckman E., Storb R. et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood*. 1996; 87(1): 386–92.
24. Chou R.H., Wong G.B., Wara W.M. et al. Toxicities of total-body irradiation for pediatric bone marrow transplantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 34(4): 843–51.

