

Подходы к терапии рецидивов и рефрактерных форм анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: обзор литературы

А.С. Волкова✉

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

Аннотация

Использование риск-адаптированных программ химиотерапии в лечении анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ) у детей и подростков позволило достичь относительно удовлетворительных показателей общей (80–85%) и бессобытийной (70–75%) выживаемости. Тем не менее рецидивы развиваются у 20–40% больных. Единая стратегия терапии 2-й линии в случае рефрактерного течения заболевания или рецидива (р/р) не определена, поэтому анализ возможных терапевтических опций для больных с р/р АККЛ является актуальной научно-практической задачей. В обзоре отражены данные научных публикаций из медицинских информационных ресурсов PubMed и Elibrary, включая клинические случаи, оригинальные научные исследования и литературные обзоры. Представлены современные опции лечения р/р АККЛ: интенсивная блок-терапия с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, таргетная, иммуно- и CAR-T-терапия.

Ключевые слова: анапластическая крупноклеточная лимфома, рецидив, рефрактерное течение, ALK, CD30, брентуксимаб ведотин, PD-L1, ниволумаб, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Волкова А.С. Подходы к терапии рецидивов и рефрактерных форм анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: обзор литературы. Современная Онкология. 2024;26(4):404–408. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202906

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Approaches to therapy of relapsed and refractory forms of anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: A review

Anastasiya S. Volkova✉

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Using of risk-adapted chemotherapy programs in the treatment of pediatric and adolescent's anaplastic large cell lymphoma (ALCL) enabled to achieve relatively satisfactory overall (80–85%) and event-free (70–75%) survival rates. Nevertheless, relapses develop in 20–40% of patients. Unified strategy for 2nd-line therapy in the case of refractory disease or relapse (r/r) has not been determined, therefore, the analysis of possible therapeutic options for patients with r/r ALCL is an urgent scientific and practical task. This review reflects data from scientific publications from the medical information resources PubMed and Elibrary, including clinical cases, original scientific research and literary reviews. Modern options for the treatment of r/r ALCL are presented: intensive block therapy followed by transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells, targeted, immuno- and CAR-T therapy.

Keywords: anaplastic large cell lymphoma, relapse, refractory, ALK, CD30, brentuximab vedotin, PD-L1, nivolumab, allogeneic stem cell transplantation

For citation: Volkova AS. Approaches to therapy of relapsed and refractory forms of anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):404–408. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202906

Введение

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) относится к группе агрессивных неходжкинских лимфом (НХЛ) Т-линейного происхождения, характеризуется экспрессией антигена CD30 и, как правило, множественным поражением органов и систем. Среди всех НХЛ в педиатрической практике АККЛ составляет до 10–15%, занимая 3-е место по частоте встречаемости. Заболевание чаще регистрируется у подростков: медиана возраста больных с АККЛ в педиатрической популяции составляет 11–12 лет [1–3].

Гистологическая картина АККЛ весьма вариабельна, в связи с чем выделяют классический (common), мелкоклеточный, лимфогистиоцитарный, ходжкиноподобный и смешанный гистологические варианты. Наиболее часто АККЛ представлена классическим вариантом (68,57%) [4]. По данным L. Lamant и соавт. (2011 г.), мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный гистологические варианты ассоциированы с неблагоприятным прогнозом – риск неудачи терапии выше в 2,8 раза по сравнению с лечением больных с классической АККЛ [5, 6]. Столь вариабельная гистологическая картина АККЛ требует

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Волкова Анастасия Сергеевна** – детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com

✉ **Anastasiya S. Volkova** – pediatric oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1709-0498

проведения дифференциальной диагностики с лимфомой Ходжкина, диффузной В-крупноклеточной лимфомой, а также гистиоцитозом из клеток Лангерганса с учетом комплексной оценки данных анамнеза, клинической картины, морфологических и инструментальных методов обследования [7, 8]. Центральное место в диагностике АККЛ занимает иммуногистохимическое исследование [7].

В зависимости от экспрессии белка ALK (киназы анапластической лимфомы) опухолевыми клетками выделяют ALK-позитивную и ALK-негативную АККЛ. До 80–90% АККЛ у детей составляют ALK-позитивные варианты заболевания, в то время как ALK-негативная АККЛ чаще встречается у взрослых [4, 5]. Согласно данным N. Prokhor и соавт. (2018 г.), экспрессия ALK свидетельствует о большей химиочувствительности опухоли, что объясняет более высокие показатели выживаемости среди больных с ALK-позитивной АККЛ (бесобытийная выживаемость – БСВ составляет 65–75%) по сравнению с ALK-негативным вариантом (14–46%) [9].

Другими иммуногистохимическими особенностями АККЛ являются экспрессия активационного маркера CD30, относящегося к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли, и эпителиального мембранного антигена (ЕМА) [5, 6, 9, 10]. Кроме того, для АККЛ с учетом ее Т-линейного происхождения характерна экспрессия Т-клеточных маркеров: наиболее часто выявляются CD2, CD4, CD5 (до 40–70%), реже – CD3 (до 25%). Опухолевые клетки обычно не экспрессируют CD8. В пользу Т-линейной природы заболевания свидетельствует обнаружение цитотоксических молекул: гранзим В, перфорин, TIA-1 и клональной перестройки генов цепей Т-клеточного рецептора [5].

У большинства пациентов с ALK-позитивной АККЛ (до 90%) выявляется транслокация с участием гена *ALK*: до 80% составляет транслокация $t(2;5)(p23;q35)$ с образованием транскрипта *NPM-ALK*. Другие гены-партнеры представлены *TPM3*, *AT1C*, *TFG*, *CLTC*, *TPM4*, и *MYN* [9].

Клинические проявления ALK-позитивной АККЛ характеризуются множественными нодальными и экстранодальными зонами поражения, что объясняет генерализованные (III, IV) стадии опухолевого процесса на момент диагностики заболевания. Одним из наиболее частых поражений при ALK-позитивной АККЛ являются лимфатические узлы – до 90%, в том числе до 36% составляет вовлечение лимфатических узлов средостения [5, 11–13]. Экстранодальная локализация ALK-позитивной АККЛ диагностируется в 60% и в основном характеризуется поражением кожи (19–21%), костей (17–19%), мягких тканей (16–17%), костного мозга (11–12%), легких (11–21%), печени (8–14%). Кишечник и центральная нервная система (ЦНС) поражаются очень редко [5, 11].

Подходы к терапии АККЛ различны: в литературе описано использование как коротких интенсивных «блоковых» программ, аналогичных протоколам лечения зрелоклеточных В-НХЛ, так и пролонгированных схем, которые применяются у больных острым лимфобластным лейкозом [14, 15]. Педиатрические риск-адаптированные подходы в терапии агрессивных лимфом с успехом применяются во взрослой онкогематологии [16]. В настоящее время риск-адаптированные программы позволили достичь удовлетворительных показателей долгосрочной выживаемости: вне зависимости от используемого подхода к терапии показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) составляют 80–85%, 5-летней БСВ – 70–75%. Рецидивы развиваются в 20–40% случаев. В зависимости от срока возникновения рецидива выделяют ранний рецидив (до 12 мес от начала противоопухолевого лечения) и поздний (более 12 мес от начала лечения) [14–16]. Данные о частоте рефрактерных форм АККЛ в мировой литературе не представлены. Несмотря на достаточное количество научных работ, посвященных клиническим особенностям рецидивов АККЛ, частота поражения органов и систем в рецидиве заболевания точно не установлена.

Для определения группы пациентов с высоким риском рефрактерного течения заболевания и рецидива (р/р) исследователями выделены факторы неблагоприятного

прогноза АККЛ. Так, согласно данным L. Mussolin и соавт. (2020 г.), на основании однофакторного анализа группы пациентов с АККЛ ($n=420$), проходивших лечение по протоколу ALCL99, в качестве факторов риска неблагоприятного прогноза отмечены: вовлечение средостения ($p=0,03$), периферических лимфатических узлов ($p=0,02$), а также мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный гистологические варианты заболевания ($p<0,0001$). При проведении многофакторного анализа только для мелкоклеточного и лимфогистиоцитарного гистологических вариантов подтверждена ассоциация с риском неблагоприятного исхода ($p<0,0001$). Дополнительный статистический анализ выполнен для АККЛ с экспрессией антигена CD3. Десятилетняя выживаемость без прогрессирования у пациентов с CD3-негативным статусом составила 74%, в то время как у CD3-позитивных пациентов – 56%. Вместе с тем при проведении многофакторного анализа в этой группе больных данные о негативном прогностическом значении экспрессии CD3 не подтверждены ($p=0,67$). Еще одним критерием, прогностическое значение которого продолжает активно изучаться, является минимальная диссеминированная болезнь (МДБ). Оценка уровня МДБ проводилась методом качественной полимеразной цепной реакции с использованием образцов периферической крови или костного мозга. Негативная прогностическая значимость МДБ-позитивного статуса подтверждена как при однофакторном ($p=0,001$), так и многофакторном ($p=0,038$) анализах [17].

Следовательно, несмотря на выделение факторов прогноза при АККЛ, определение ключевых этапов лимфомагенеза и потенциальных таргетных мишеней для терапевтического воздействия, единая стратегия терапии 2-й линии в случае р/р АККЛ не определена, поэтому анализ возможных терапевтических опций для больных с р/р АККЛ является актуальной научно-практической задачей.

Цель обзора – систематизация современных данных о подходах к терапии р/р АККЛ.

Терапевтические возможности при р/р АККЛ

В настоящее время единые подходы к терапии р/р АККЛ не определены, однако, как правило, в основе лечебной тактики лежит использование высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с последующей трансплантацией аутологичных или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Описаны и варианты монотерапии винбластином, таргетной терапии с использованием ингибиторов ALK, иммунных контрольных точек (PD-L1), конъюгата антитела к CD30 и моноклонального ауристатина Е (брентуксимаб ведотин); табл. 1 [18]. Важно отметить, что даже в случае рефрактерного течения и/или рецидива заболевания АККЛ остается курабельным заболеванием с возможностью достижения долгосрочной ремиссии. Так, исследовательская группа Berlin–Frankfurt–Munster (BFM) сообщает о показателях 5-летней ОВ у пациентов с первым рецидивом в 57%, при этом 5-летняя ОВ у пациентов с прогрессированием заболевания составила 25%. Сроки возникновения рецидива также влияли на показатели выживаемости больных и оказались выше в группе пациентов с поздним рецидивом – 66% [19].

Французская исследовательская группа представила опыт использования винбластина в дозе 6 мг/м^2 у пациентов с рефрактерным течением АККЛ, а также с первым и/или последующим рецидивом ($n=36$). Медиана возраста больных составила 6 лет. У 24 (67%) из 36 пациентов отмечалась экспрессия как минимум одного Т-клеточного антигена. Время до развития рефрактерности или рецидива заболевания составило от 1,5 до 60 мес, у 22 (60%) пациентов – менее 12 мес от даты постановки диагноза. Варианты введения винбластина: еженедельно – у 60% пациентов или 1 раз в 2 нед – у 40% пациентов, с последующим снижением кратности введения до 1 раза в месяц. У 15 (42%) пациентов терапия винбластином проводилась на фоне приема глюкокортикостероидов. Длительность лечения составила в среднем 14 мес (от 7 до 39 мес), полный ответ достигнут у 30 (83%) пациентов. В 6 случаях после достижения полного ответа проведена трансплантация

Таблица 1. Современные терапевтические опции при р/р АККЛ
Table 1. Current therapeutic options for refractory or relapsed anaplastic large cell lymphoma

Источники, год	Число пациентов	Противоопухолевая терапия	Результаты
L. Brugières и соавт., 2009 [20]	36	Винбластин 6 мг/м ²	5-летняя ОБ – 65%, 5-летняя БСВ – 30%
F. Locatelli и соавт., 2018 [21]	17	Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг	Общая частота ответа – 53%
Н.В. Мякова и соавт., 2016 [22]	7	Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг	Общая частота ответа – 85,7%
Y. Mossé и соавт., 2017 [23]	26	Кризотиниб 165 или 280 мг/м ²	Общая частота ответа – 83 и 80%
F. Knögg и соавт., 2023 [24]	13	Винбластин + кризотиниб	2-летняя ОБ – 85%, 2-летняя БСВ – 77%
J. Yang и соавт., 2020 [25]	10	Алектиниб 600 или 300 мг/сут	1-летняя ОБ – 70%, 1-летняя БСВ – 70%
H. Richly и соавт., 2015 [26]	3	Церитиниб 750 мг/сут	2 пациента – полный ответ; 1 пациент – частичный
F. Knögg и соавт., 2020 [27]	105	Винбластин 6 мг/м ²	5-летняя БСВ – 81%, 5-летняя ОБ – 90%
		ПХТ + аутоТГСК	5-летняя БСВ – 41%, 5-летняя ОБ – 82%
		ПХТ + аллоТГСК	5-летняя БСВ – 81%, 5-летняя ОБ – 82%

аутологичных – аутоТГСК (n=4) или аллогенных ГСК – аллоТГСК (n=2). С медианой наблюдения 9 лет от момента начала терапии винбластином живы 24 (67%) пациента. Пятилетняя ОБ составила 65%, 5-летняя БСВ – 30% [20].

С учетом экспрессии антигена CD30 клетками АККЛ в терапии р/р АККЛ возможно использование конъюгата анти-CD30 моноклонального антитела и монометила ауристатина Е – брентуксимаба ведотина. Применение этого препарата в 1-й линии терапии уже описано E. Lowe и соавт. (2021 г.) в рамках исследования ANHL12P1. Двухлетняя ОБ составила 79,1%. У 20% пациентов отмечалось развитие рецидива – преимущественно раннего, возникшего в срок до 10 мес от момента постановки диагноза. С учетом показателей выживаемости, сопоставимых с общемировыми результатами, широкого применения данная схема терапии не получила [28].

F. Locatelli и соавт. (2018 г.) описали использование брентуксимаба ведотина в группе из 17 пациентов с р/р АККЛ. Доза препарата составила 1,8 мг/кг с возможностью редукции до 0,9 мг/кг в случае развития токсичности. Режим введения предполагал 16 введений препарата с интервалом в 21 день. Общая частота ответа оказалась 53%, при этом полный ответ отмечался у 41% больных, что позволило 9 пациентам провести ауто/аллоТГСК [21].

Н.В. Мякова и соавт. (2016 г.) сообщили об успешном применении брентуксимаба ведотина у больных с р/р АККЛ (n=7). В анализируемой малочисленной группе пациентов общая частота ответа составила 85,7%. При медиане наблюдения 8 мес живы 6 из 7 больных. В двух случаях развился второй рецидив заболевания, в лечении которого использовался ингибитор ALK [22]. Клиническая эффективность ингибитора ALK I поколения – кризотиниба – у пациентов педиатрического профиля (n=26) с р/р АККЛ оценивалась исследовательской группой во главе с Y. Mossé и соавт. (2017 г.). Прием препарата проводился в двух дозировках – 165 и 280 мг/м². Полный ответ достигнут в 80% для каждой из групп, в дальнейшем 12 из 26 пациентов проведена ТГСК [23].

Актуальным вопросом остается определение продолжительности приема кризотиниба после достижения полного ответа.

C. Gambacorti-Passerini и соавт. (2016 г.) описали развитие рецидива заболевания у двух пациентов с ALK-позитивной АККЛ, принимавших кризотиниб в качестве 2-й линии терапии и достигших полного ответа, в том числе с МДБ-негативным статусом (длительность приема кризотиниба составила от 2 до 4 лет). После отмены приема препарата в течение 20 дней у обоих пациентов отмечалось появление жалоб на лихорадку, увеличение лимфатических узлов. Рецидив заболевания подтвержден при помощи количественной полимеразной цепной реакции с определением транскрипта *NPM-ALK* в образцах периферической крови. Возобновление приема кризотиниба позволило достичь повторной ремиссии у обоих больных [29].

F. Knögg и соавт. (2023 г.) исследовали эффективность использования комбинации винбластина и кризотиниба у детей с ранними р/р АККЛ (n=13). Показатель 2-летней ОБ составил 85%, 2-летней БСВ – 77%. Несмотря на известную хорошую переносимость этих препаратов в монорежиме, при токсичанном применении винбластина и кризотиниба отмечалось развитие нейтропении 3–4-й степени у 92% пациентов, гастроинтестинальной токсичности – в 36% случаев, что потребовало редукции дозы. В ходе исследования показатели выживаемости больных являлись удовлетворительными, но токсичность терапии ограничила применение комбинации винбластина и кризотиниба в качестве терапии 2-й линии при р/р АККЛ [24].

Важно отметить, что винбластин и кризотиниб обладают низкой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, а для брентуксимаба ведотина таковая не описана. S. Ruf и соавт. (2018 г.) представили серию клинических наблюдений рецидива/прогрессирования АККЛ с вовлечением ЦНС у пациентов (n=5), которым проводилась 2-я линия терапии с использованием винбластина/брентуксимаба ведотина/кризотиниба. Следует отметить, что инициально ни в одном случае не выявлено поражения ЦНС, а схемы противорецидивной терапии не предполагали проведения спинномозговых пункций с интратекальным введением химиопрепаратов, что, предположительно, стало причиной развития рецидива/прогрессирования заболевания в описанных клинических наблюдениях [30].

Использование ингибитора ALK II поколения – алектиниба – может помочь в клинических ситуациях развившейся резистентности к кризотинибу, в том числе при АККЛ с мутацией в гене *L1196M*. Отличительной особенностью алектиниба является способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что может снизить риск развития рецидива/прогрессирования заболевания с вовлечением ЦНС [25]. Описан опыт использования алектиниба в монорежиме в группе больных с р/р АККЛ (n=10), среди которых 4 пациента находились в возрастной группе от 6 до 18 лет. Всем пациентам проводилась терапия алектинибом в дозе 600 мг/сут, для пациентов с массой тела менее 35 кг – 300 мг/сут. Длительность 1 цикла приема препарата составила 21 день. В настоящее время все пациенты детского и подросткового возраста живы, 2 пациента продолжают прием алектиниба (суммарная длительность приема более 500 дней), 2 прекратили прием в связи с проведенной аллоТГСК [31].

Еще одним потенциально эффективным препаратом при лечении р/р АККЛ может оказаться другой ингибитор ALK II поколения – церитиниб. При анализе литературы не найдено публикаций, посвященных его применению у детей. H. Richly и соавт. (2015 г.) представили небольшой опыт использования этого препарата в рамках 2-й линии терапии у 3 взрослых больных с р/р АККЛ. В двух случаях достигнут полный ответ, в одном – частичный. Длительность приема церитиниба составила от 20 до 26 мес [26]. Эффективность церитиниба подтверждена в работе А.Н. Галимова и соавт. (2023 г.): у взрослого пациента с тремя рецидивами АККЛ прием церитиниба и проведение последующей аллоТГСК позволили достичь стойкой ремиссии [32].

С учетом экспрессии опухолевыми клетками лиганда рецептора программируемой клеточной смерти (PD-L1) потенциально эффективным при АККЛ может стать использование моноклональных антител к PD-L1 – ниволумаба и пембролизумаба. Данные о применении этой группы препаратов у детей,

больных р/р АККЛ, представлены единичными клиническими случаями. Так, описано эффективное использование ниволумаба в терапии 2-й линии у больного с рецидивом АККЛ. Доза ниволумаба составляла 3 мг/кг каждые 2 нед (в последующем кратность введения редуцирована до 1 раза в месяц). Общая длительность терапии – 18 мес [33, 34].

Немецкая исследовательская группа приводит результаты лечения р/р АККЛ по протоколу ALCL-Relapse. Авторами выделены факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с р/р АККЛ: развитие события в течение первого года от начала лечения или в процессе лечения, экспрессия CD3-опухолевыми клетками. В зависимости от соответствия указанным факторам, а также принимая во внимание наличие/отсутствие приема винбластина в предшествовавшем лечении, больные распределены на 4 группы риска: очень высокого, высокого, промежуточного и низкого риска. Подходы к противорецидивной терапии в зависимости от группы риска значительно различались: так, например, для группы низкого риска лечение предполагало еженедельные введения винбластина в монорежиме в течение 2 лет, а для группы очень высокого риска – проведение высокодозной ПХТ с последующей аллотГСК. В рамках данного исследования определены показания к аллотГСК: прогрессирование АККЛ на фоне лечения и экспрессия CD3 при рецидиве АККЛ. АутоТГСК проводилась пациентам с CD3-негативным ранним рецидивом АККЛ, а также больным с поздним рецидивом и приемом винбластина в анамнезе. Показатели 5-летней БСВ и ОВ в группе очень высокого риска составили 41 и 59%; в группе высокого риска – 62 и 73%; в группе промежуточного риска – 44 и 78%; в группе низкого риска – 81 и 90% соответственно.

В исследовании ALCL-Relapse 36 пациентам (преимущественно больным групп очень высокого и высокого риска) с первым рецидивом АККЛ выполнена аллотГСК, показатели 5-летней БСВ и ОВ в этой группе составили 81 и 83%. Повторные рецидивы отмечены у 5 (14%) пациентов в течение 100 дней от проведения трансплантации, у 1 (3%) больного развился поздний рецидив через 18 мес после трансплантации.

АутоТГСК в рамках протокола ALCL-Relapse проведена 22 пациентам, но у 11 (50%) больных развился повторный рецидив заболевания, 2 пациента погибли от осложнений противоопухолевого лечения. Показатели 5-летней БСВ и ОВ составили 41 и 82% соответственно.

У 81% пациентов группы низкого риска, получавших монотерапию винбластином, достигнута долгосрочная ремиссия. Исследователи отмечают, что для всей когорты пациентов с р/р АККЛ 5-летняя ОВ составляет 75%, что подтверждает возможность успешного лечения АККЛ даже при втором и последующем рецидивах заболевания [26].

Высокую эффективность аллотГСК подтверждают и данные группы BFM: среди 20 пациентов с р/р АККЛ, которым проведена аллотГСК, 3-летняя БСВ составила 75%. Два пациента погибли в результате повторного рецидива заболевания, трое – от осложнений посттрансплантационного периода, что может объясняться значительной предлеченностью больных (лишь 9 пациентам трансплантация проводилась после первого рецидива, остальным 11 – после второго и последующих) [35].

Результаты лечения каждого последующего рецидива АККЛ хуже, чем предыдущего, но тем не менее даже в подобных клинически крайне неблагоприятных случаях вероятность долгосрочной ремиссии существует. Так, в литературе представлены данные о достижении 3-летней ремиссии у пациентки с рецидивом АККЛ после трех линий терапии, в том числе с применением аутоТГСК. Схема лечения повторного рецидива включала 2 блока химиотерапии (гемцитабин, преднизолон, винорелбин, дакарбазин, брентуксимаб ведотин и кризотиниб), но полученный противоопухолевый эффект оказался частичным. В рамках консолидации ремиссии проведена аллотГСК от гаплоидентичного донора, что позволило достичь полного эффекта, который сохраняется на протяжении более 3 лет [36].

Потенциально эффективным методом в лечении р/р АККЛ может стать терапия Т-клетками с химерным антигенным

рецептором (CAR-T-терапия), способным распознавать специфический опухолевый антиген. В литературе представлено успешное использование такой технологии у больных р/р диффузной В-крупноклеточной лимфомой, Т-лимфобластной лимфомой, лимфомой Ходжкина, однако работы по CAR-T-терапии АККЛ ограничены описанием единичных клинических случаев [37–39].

С учетом того, что наиболее предпочтительной мишенью для CAR-T является антиген, экспрессируемый на поверхности злокачественных клеток и минимально выявляемый в нормальных тканях, одной из возможных мишеней при АККЛ может стать CD30. С. Ramos и соавт. (2017 г.) описали использование анти-CD30 CAR-T-терапии у пациентов с р/р АККЛ и лимфомой Ходжкина. В исследование включены 2 пациента с рецидивами первичной кожной АККЛ и с системной ALK-позитивной АККЛ. У первого больного ответа на терапию не отмечалось, в то время как у 2-го пациента после 4 введений CAR-T-клеток наблюдался полный ответ, сохранявшийся в течение 9 мес [40]. W. Mu и соавт. (2023 г.) представили результаты CAR-T-терапии с использованием другого таргетного антигена – CD5 у больного 17 лет с повторным рецидивом АККЛ. Инициальная терапия проводилась по схеме CHOP, а лечение рецидива – по протоколу группы BFM с достижением полного ответа. В связи с развитием позднего рецидива пациенту проведен 1 курс противорецидивной терапии с частичным противоопухолевым эффектом. Следующим этапом стал курс лимфоплетирующей ПХТ с последующей инфузией аутологичных анти-CD5 CAR-T-клеток. По данным комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой получена полная ремиссия, которая продолжается более 2 лет [41].

Заключение

Несмотря на относительно удовлетворительные результаты терапии впервые диагностированной АККЛ, подходы в лечении р/р АККЛ нуждаются в оптимизации. В зависимости от клинических (сроки развития рецидива), морфо-иммунологических (гистологический вариант АККЛ, экспрессия CD3) и молекулярно-биологических (персистенция МДБ) характеристик в мировой литературе описаны различные по интенсивности программы терапии р/р АККЛ: от монотерапии винбластином до высокодозной химиотерапии с последующей аллотГСК. При рефрактерных формах и ранних рецидивах АККЛ аллотГСК является обязательным методом комплексного лечения, что подтверждается данными таких исследовательских групп, как BFM и EICNHL [33, 34].

Методы получения повторных ремиссий при рецидивах АККЛ продолжают активно разрабатываться и дополняться достижениями фундаментальной онкологии, что позволяет включать в протоколы лечения р/р АККЛ таргетные и иммунные препараты. Активное внедрение в клиническую практику новых противоопухолевых лекарственных опций свидетельствует о высокой чувствительности АККЛ к лечению даже при рецидиве и рефрактерном течении заболевания. Все это способствует получению противоопухолевого эффекта и эффективной его консолидации ТГСК.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lowe EJ, Gross TG. Anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30:509-19.
- Stein H, Foss HD, Dürkop H, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000;96:3681-95.
- Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014 [Valiev TT. Sovremennaya strategiya diagnostiki i lecheniya nekhodzhkinskikh limfom u detei: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2014 (in Russian)].
- Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М., и др. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(1):3-9 [Valiev TT, Morozova OV, Kovrigina AM, et al. Diagnosis and treatment of anaplastic large-cell lymphomas in children. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2012;57(1):3-9 (in Russian)].
- Montes-Mojarro IA, Steinhilber J, Bonzhaim I, et al. The Pathological Spectrum of Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Cancers (Basel)*. 2018;10(4):107. DOI:10.3390/cancers10040107
- Lamant L, McCarthy K, d'Amore E, et al. Prognostic impact of morphologic and phenotypic features of childhood ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: results of the ALCL99 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4669-76. DOI:10.1200/JCO.2011.36.5411
- Валиев Т.Т., Ковригина А.М. Неходжкинские лимфомы у детей и подростков. Руководство для врачей. М. 2024 [Valiev TT, Kovrigina AM. Nkhodzhkinskie limfomy u detei i podrostkov. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow. 2024 (in Russian)].
- Валиев Т.Т., Махонина Л.А., Ковригина А.М., и др. Случай врожденного лапгемангосклеточного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста. *Онкогематология*. 2011;6(2):19-23 [Valiev TT, Makhonina LA, Kovrigina AM, et al. Case of congenital Langerhans cells histiocytosis in an infant. *Oncohematology*. 2011;6(2):19-23 (in Russian)].
- Prokoph N, Larose H, Lim MS, et al. Treatment Options for Paediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): Current Standard and beyond. *Cancers (Basel)*. 2018;10(4):99. DOI:10.3390/cancers10040099
- Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, et al. Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects. *J Clin Exp Hematop*. 2017;57(3):120-42. DOI:10.3960/jslrt.17023
- Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ Lymphoma: Clinico-Pathological Findings and Outcome. *Blood*. 1999;93:2697-706.
- Trivedi M, Thankamony P, Nair M, et al. Clinical profile and outcome of children with anaplastic large cell lymphoma treated with short-course chemotherapy – ten years' experience from a tertiary care center in a LMIC. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023;40(5):485-96. DOI:10.1080/08880018.2023.2212710
- Han JY, Suh JK, Lee SW, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of children with anaplastic large cell lymphoma: a single center experience. *Blood Res*. 2014;49(4):246-52. DOI:10.5045/br.2014.49.4.246
- Laver JH, Kravka JM, Hutchison RE, et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):541-7. DOI:10.1200/JCO.2005.11.075
- Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 2001;97(12):3699-706. DOI:10.1182/blood.v97.12.3699
- Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии беркиттоподобной лимфомы взрослых БПЛ-M-04: промежуточные результаты. *Гематология и трансфузиология*. 2006;51(6):3-11 [Bariakh EA, Kremenetskaya AM, Kravchenko SK, et al. Novyi korotkii vysokointensivnyi protokol terapii berkittopodobnoi limfomy vzroslykh BPL-M-04: promezhutotchnye rezultaty. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2006;51(6):3-11 (in Russian)].
- Mussolin L, Le Deley MC, Carraro E, et al. Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2747. DOI:10.3390/cancers12102747
- Noguchi K, Ikawa Y. Strategy for Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Review. *Cancers*. 2023;15:5733. DOI:10.3390/cancers15245733
- Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):3065-71. DOI:10.1200/JCO.2011.34.8417
- Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5056-61. DOI:10.1200/JCO.2008.20.1764
- Locatelli F, Mauz-Koerholz C, Neville K, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(10):e450-61. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30153-4
- Мякова Н.В., Евстратов Д.А., Абрамов Д.С., и др. 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 [Myakova NV, Evstratov DA, Abramov DS, et al. Brentuximab vedotin in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma – literature review and own experience. *Oncohematology*. 2016;11(1):8-13 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2016-11-1-8-13
- Mossé YP, Voss SD, Lim MS, 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
- Knörr F, Schellekens KPJ, Schoot RA, et al. Combination therapy with crizotinib and vinblastine for relapsed or refractory pediatric ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica*. 2023;108(5):1442-6. DOI:10.3324/haematol.2022.281896
- Yang J, Li J, Gu WY, et al. Central Nervous System Relapse in a Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma Patient with CLTC/ALK Translocation Treated with Alectinib: A Case Report. *World J Clin Cases*. 2020;8:1685-92. DOI:10.12998/wjcc.v8.i9.1685
- Richly H, Kim TM, Schuler M, et al. Ceritinib in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(10):1257-8. DOI:10.1182/blood-2014-12-617779
- Knörr F, Brugières L, Pilon M, 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:10.1200/JCO.20.00157
- Lowe EJ, Reilly AF, Lim MS, et al. Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ ALCL: results of COG trial ANHL12P1. *Blood*. 2021;137(26):3595-603. DOI:10.1182/blood.2020009806
- Gambacorti-Passerini C, Mussolin L, Brugières L. Abrupt Relapse of ALK-Positive Lymphoma after Discontinuation of Crizotinib. *N Engl J Med*. 2016;374(1):95-6. DOI:10.1056/NEJMc1511045
- Ruf S, Hebart H, Hjalgrim LL, et al. CNS progression during vinblastine or targeted therapies for high-risk relapsed ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: A case series. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(6):e27003. DOI:10.1002/pbc.27003
- Fukano R, Mori T, Sekimizu M, et al. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: An open-label phase II trial. *Cancer Sci*. 2020;111(12):4540-7. DOI:10.1111/cas.14671
- Галимов А.Н., Лепик Е.Е., Козлов А.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 [Galimov AN, Lepik EE, Kozlov AV, 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 Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-2023-22-1-22-31
- Hare L, Burke GAA, Turner SD. Resistance to Targeted Agents Used to Treat Paediatric ALK-Positive ALCL. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):6003. DOI:10.3390/cancers13236003
- Rigaud C, Abbou S, Minard-Colin V, et al. Efficacy of nivolumab in a patient with systemic refractory ALK+ anaplastic large cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4). DOI:10.1002/pbc.26902
- Woessmann W, Peters C, Lenhard M, 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
- Kozlov AV, Valiev TT, Uldasheva SA, et al. Successful treatment of relapsed/refractory anaplastic large cell lymphoma in adolescent patient: a case report. *Cell Ther Transplant*. 2022;11(3-4):77-82.
- Yang J, Yang X, Liu Y, et al. A novel and successful patient or donor-derived CD7-targeted CAR T-cell therapy for relapsed or refractory T-cell lymphoblastic lymphoma (R/R T-LBL). *Blood*. 2021;138:652.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531-44.
- Frigault MJ, Chen Y-B, Gallagher KME, et al. Phase 1 study of CD37-directed CAR T cells in patients with relapsed or refractory CD37+ hematologic malignancies. *Blood*. 2021;138:653.
- Ramos CA, Ballard B, Zhang H, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes. *J Clin Invest*. 2017;127:3462-71.
- Mu W, Zhang M, Hu G, et al. Case report: Differential diagnosis of highly amplified anti-CD5 CAR T cells and relapsed lymphoma cells in a patient with refractory ALK positive anaplastic large cell lymphoma. *Front Immunol*. 2023;14:1280007. DOI:10.3389/fimmu.2023.1280007

Статья поступила в редакцию /

The article received: 08.04.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU