

## Современные достижения детской онкологии и гематологии: данные 54-го Конгресса Международного общества детских онкологов (SIOP)

Т.Т. Валиев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

Успехи в лечении детских онкологических и гематологических заболеваний позволили вылечить более 90 % детей с лейкозами и лимфомами. Возможность поделиться достижениями современной детской онкологии и гематологии, определить актуальные направления дальнейшего развития, позволить специалистам со всего мира коммуницировать и обсуждать наиболее сложные аспекты диагностики и лечения детских злокачественных новообразований (ЗНО) — основа работы Международного общества детских онкологов (SIOP). В настоящей статье приведены основные тезисы докладов, представленных на 54-м Конгрессе SIOP, проходившем с 28 сентября по 1 октября 2022 г. в Испании (Барселоне). Новые таргетные препараты (блинатумаб, инотузумаб, озогамин, динутуксимаб, венетоклакс, даратумумаб, асциминиб), клеточные (CAR-T) и иммунные подходы в лечении ЗНО, новые возможности сопроводительной терапии, психологические и социальные аспекты организации медицинской помощи детям со ЗНО — вот лишь небольшой спектр вопросов, освещенных в рамках мероприятия.

**Ключевые слова:** детская онкология, гематология, злокачественные новообразования, лейкозы, лимфомы, SIOP

**Для цитирования:** Валиев Т.Т. Современные достижения детской онкологии и гематологии: данные 54-го Конгресса Международного общества детских онкологов (SIOP). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):125–8.

### Информация об авторе

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

## Innovative advances in pediatric oncology and hematology: data of 54<sup>th</sup> Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)

T.T. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The success in pediatric oncology and hematology diseases treatment opened the way to cure more than 90 % of patients with leukemias and lymphomas. The ability to share an achievements in modern paediatric oncology and hematology, to find an actual directions of development, to permit the specialists from every corner of the world to communicate and discuss the most difficult aspects in diagnosis and treatment of paediatric malignancies — the basis of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) work. In the current issue it is presented the thesis of reports of 54<sup>th</sup> SIOP Congress, which took place in Spain (Barcelona) from September 28 to October 1, 2022. New target drugs (blinatumomab, inotuzumab ozogamicin, dinutuximab, venetoclax, daratumumab, asciminib), cellular (CAR-T) and immune approaches for malignancies treatment, new achievements in supportive care, psychological and social aspects of medical care organization for paediatric patients with malignancies — only a few topics, that were discussed of the event.

**Key words:** pediatric oncology, hematology, malignant tumors, leukemia, lymphoma, SIOP

**For citation:** Valiev T.T. Innovative advances in pediatric oncology and hematology: data of 54<sup>th</sup> Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):125–8.

### Information about the author

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Успехи в лечении детских онкологических заболеваний невозможны без объединения усилий врачей по всему миру. Благодаря общемировой кооперации, созданию и распространению новых высокоэффективных протоколов лечения, стало возможным достижение многолетней общей выживаемости (ОВ) у 86–91,8 % больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [1–3], 93,5–97,7 % больных лимфомой Ходжкина [4, 5] и 92,9–93,3 % пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами (с включением в режимы химиотерапии ритуксимаба), даже при распространенных (III–IV) стадиях заболевания

[6, 7]. Понимание необходимости объединения врачей, медицинских сестер, социальных работников и родителей для улучшения результатов лечения и реабилитации детей, страдающих злокачественными новообразованиями (ЗНО), стало основой создания Международного общества детских онкологов (SIOP), насчитывающего в настоящее время более 2600 членов.

Ежегодно SIOP проводит международные конгрессы, на которых мировые лидеры в диагностике и лечении детских онкологических заболеваний представляют новейшие достижения. Очередной, 54-й,

Конгресс SIOP прошел с 28 сентября по 1 октября 2022 г. в Барселоне (Испания). Более 3300 врачей из 136 стран мира приняли участие в его работе.

Одним из наиболее частых ЗНО у детей является ОЛЛ, неслучайно большое число докладов на Конгрессе было посвящено именно этому заболеванию. Mignon Loh из США представил эволюцию подходов в терапии ОЛЛ у детей, позволивших в настоящее время добиться ОВ более чем у 90 % пациентов. Подобные достижения стали возможны благодаря использованию дифференцированной, риск-адаптированной терапии и оценке минимальной остаточной болезни (МОБ). Несмотря на успехи в лечении впервые диагностированного ОЛЛ, возможности терапии рецидивов ОЛЛ существенно хуже. Так, при ранних рецидивах ОЛЛ 5-летняя ОВ составляет  $27,3 \pm 2,6$  %, при поздних —  $65,2 \pm 1,9$  %. Большие надежды возлагаются на препараты блинатумаб и инотузумаб озогамидин, которые рекомендованы при рецидивах и рефрактерном течении (р/р) ОЛЛ. Так, возможность достижения МОБ-негативного статуса при применении блинатумаба у больных р/р ОЛЛ достигает 52 %, а при использовании инотузумаба озогамидина частота полных ремиссий составляет 80,7 % [8].

Пациенты с ОЛЛ в возрасте до 1 года (всего 5 % всех случаев ОЛЛ у лиц в возрасте до 18 лет) имеют весьма неблагоприятный прогноз, поскольку для заболевания характерен гиперлейкоцитоз, более частое поражение центральной нервной системы, неблагоприятные цитогенетические перестройки (KMT2A) [9]. Результатом этого стали более низкие показатели выживаемости больных — 4-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет 50,9 % [10]. На Конгрессе группой COG (Children's Oncology Group) были представлены возможности применения блинатумаба у детей в возрасте до 1 года с ОЛЛ. Оказалось, что однолетняя БСВ при включении в протокол лечения блинатумаба составляет 90 %.

В целях улучшения результатов лечения Т-линейного ОЛЛ возможно применение анти-CD38 моноклонального антитела (даратумаба) и бортезомиба (с учетом результатов исследования AALL1231).

CAR-T-клеточная терапия — динамично развивающееся направление лечения р/р лейкозов и лимфом у детей. Технология создания химерных антигенных рецепторов (CAR) насчитывает 33 года. В настоящее время известно 48 мишеней для CAR-T-клеток. Благодаря CAR-T-клеточной технологии, многие больные, у которых развился 3-й и последующие рецидивы лейкозов и лимфом, получили шанс на повторную ремиссию. В докладе Andre Baruchel (Франция) были определены основные направления развития CAR-T-клеточной терапии:

- изучение потенциальных мишеней;
- совершенствование технологии создания CAR-T (моно-, би-, три-, тетраспецифичные);
- применение методов трансдукции с использованием ленти- и ретровирусов;
- сравнение эффектов непосредственно изготовленных и замороженных CAR-T-клеточных продуктов;
- исследование цитокинов, высвобождаемых при реализации противоопухолевых эффектов CAR-T-клеточной терапии;
- уточнение показаний для аутологических и аллогенных CAR-T-клеток;
- необходимость проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) после CAR-T-клеточной терапии.

Кроме того, Andre Baruchel представил современные возможности применения CAR-T-клеток при лечении рецидивов ОЛЛ и побочные эффекты, которые отмечали исследователи на фоне терапии (табл. 1).

Следовательно, несмотря на высокую эффективность CAR-T-клеточной терапии в лечении крайне неблагоприятной группы больных с рецидивами ОЛЛ (частота полных ремиссий от 68 до 93 %), основными побочными эффектами были нейротоксические осложнения (23–49 %). Оптимальной дозой CAR-T-клеток является  $0,2\text{--}5,0 \times 10^6/\text{кг}$  (при массе тела пациента менее 50 кг) и  $0,1\text{--}2,5 \times 10^8/\text{кг}$  (при массе тела более 50 кг). Более высокие результаты терапии CAR-T-клетками были отмечены у больных с минимальной опухолевой массой (МОБ-числом опухоле-

Таблица 1. Противоопухолевые и побочные эффекты при использовании CAR-T-клеток у больных рецидивами ОЛЛ

Table 1. Antitumor and side-effects of CAR-T-therapy in patients with relapsed ALL

Автор, год Author, year	Число больных Number of patients	Полные ремиссии Complete remission	Побочные эффекты Side-effects
Maude, 2013	30 (дети, взрослые) 30 (children, adults)	90%	43 % энцефалопатия, судороги, афазия 43 % encephalopathy, seizure, aphasia
Lee, 2015	21 (дети, молодые взрослые) 21 (children, young adults)	68 %	29 % энцефалопатия, галлюцинации 29 % encephalopathy, hallucination
Gardner, 2017	45 (дети, молодые взрослые) 45 (children, young adults)	93 %	49 % нейротоксичность (21 % — тяжелая степень) 49 % neurotoxicity (21 % — severe)
Maude, 2018	75 (дети, молодые взрослые) 75 (children, young adults)	81 %	40 % нейротоксичность (13 % — тяжелая степень) 40 % neurotoxicity (13 % — severe)
Gorashian, 2019	14 (дети, молодые взрослые) 14 (children, young adults)	86 %	43 % нейротоксичность I–II степени 43 % neurotoxicity I–2 grade
Park, 2018	53 (взрослые) 53 (adults)	83 %	43 % нейротоксичность 43 % neurotoxicity
Hay, 2019	53 (взрослые) 53 (adults)	85 %	23 % нейротоксичность тяжелой степени 23 % severe neurotoxicity

вых клеток в крови/костном мозге). Andre Baruchel сделал акцент на длительной В-клеточной аплазии и более высокой частоте CD19-негативных рецидивов после CAR-T-клеточной терапии.

Henrik Hasle (Дания) представил эволюцию терапевтических подходов в лечении острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у детей. Современные риск-адаптированные подходы при ОМЛ позволяют достичь 5-летней ОВ у 80 % больных. Большую терапевтическую проблему представляют пациенты группы высокого риска, критерии которой постоянно уточняются (табл. 2).

Но в каждом из протоколов обязательным этапом терапии является проведение аллогенной ТГСК при ОМЛ высокого риска. В случае рецидива ОМЛ после 1-й аллогенной ТГСК необходимо проведение 2-й трансплантации, поскольку вероятность ОВ составляет 31 %, тогда как в группе больных без повторной трансплантации – 3 % ( $p < 0,0001$ ).

Определены следующие направления совершенствования программ терапии ОМЛ:

- изучение цитогенетических и молекулярно-биологических прогностических факторов при ОМЛ;
- эпигенетическая терапия (ингибиторы менина (menin) и LSD1);
- терапия ингибиторами сигнальных путей (MEK, FLT3, SYK, CDK4/6);
- иммунотерапия (биспецифические антитела CD3/CD123, CD3/CD33, CD123-CAR-T, ниволумаб + азацитидин);
- моноклональные антитела (маглолимаб, изатуксимаб);
- изучение комбинации таргетных препаратов (FLA + гемтузумаб озогамидин ± венетоклак; селинексор + венетоклак; идазанутин + венетоклак).

Большое внимание в докладах, представленных на Конгрессе, было уделено терапии высокодозным метотрексатом (доклады Gabriela Villanueva (Аргентина), Laure Ramsey (США) и Carmelo Rizzari (Италия)). Его применение существенно улучшило результаты

лечения ОЛЛ и неходжкинских лимфом у детей, но в ряде случаев отмечены токсические эффекты терапии, в том числе и острое почечное повреждение. Ряд исследователей предполагают в качестве одной из возможных причин реализации токсических эффектов метотрексата – генетические полиморфизмы белков-транспортеров этого препарата, а также генетически детерминированные дисфункции фолатного пути в организме [11]. Препарат глюкокарпидаза, вводимый в дозе 50 Ед/кг, позволяет ускорить выведение метотрексата из организма и справиться с его токсическими эффектами.

В связи с расширением показаний к ТГСК растет число посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛПЗ), которые представляют собой гетерогенную группу лимфопролифераций, в 60–70 % случаев ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр. Lianna Marks с коллегами отметили, что в 26 % ПТЛПЗ диагностируются в течение первого года после ТГСК и локализуются в периферических лимфатических узлах (41 %), желудочно-кишечном тракте (31 %) и легких (12 %). Морфо-иммунологически ПТЛПЗ представлены диффузной В-крупноклеточной лимфомой, классической лимфомой Ходжкина и полиморфными вариантами. При лечении ПТЛПЗ следует отменить иммуносуппрессанты, используемые в посттрансплантационном периоде, и назначить ритуксимаб в монорежиме или в комбинации с химиотерапией (циклофосфамид, преднизолон, винкристин и доксорубин). Подобная тактика позволяет достичь 10-летней ОВ у больных ПТЛПЗ в 50–100 % случаев (в зависимости от морфо-иммунологического варианта ПТЛПЗ).

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является редким вариантом лейкоза у детей, на его долю приходится менее 5 % всех случаев лейкозов. Rohid Sadanand с коллегами представили изменение подходов к терапии ХМЛ у детей, осветили опыт использования ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в детской онкогематологии. При лечении ИТК не менее 5 лет и длительности глубокого молекулярного ответа при ХМЛ

Таблица 2. Критерии высокого риска рецидива ОМЛ

Table 2. High risk criteria of AML relapse

	Протокол Protocol		
	NOPHO-DBH AML 2012	BFM-AML 2012	AIEOP
Критерии Criteria	<p>≥ 15 % бластных клеток после 1-го курса терапии;</p> <p>≥ 0,1 % бластных клеток по данным исследования МОБ после 2-го курса терапии;</p> <p>FLT3-ITD-WT1</p> <p>≥ 15 % blast cells after 1<sup>st</sup> course of therapy;</p> <p>≥ 0,1 % blast cells by MRD after 2<sup>nd</sup> course of therapy;</p> <p>FLT3-ITD-WT1</p>	<p>Плохой ответ после 2-го курса терапии;</p> <p>t(4;11), t(5;11)/NUP98/NSD1, t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), der(12p), -7, t(9;22), FLT3-ITD-WT1, комплексный кариотип</p> <p>Poor response after 2<sup>nd</sup> course of therapy;</p> <p>t(4;11), t(5;11)/NUP98/NSD1, t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), der(12p), -7, t(9;22), FLT3-ITD-WT1, complex karyotype</p>	<p>&gt; 1 % бластных клеток после 1-го курса терапии;</p> <p>&gt; 0,1 % бластных клеток по данным исследования МОБ после 2-го курса терапии;</p> <p>t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), der(12p), -7, t(9;22), FLT3-ITD-WT1, комплексный кариотип</p> <p>&gt; 1 % blast cells after 1<sup>st</sup> course of therapy;</p> <p>&gt; 0,1 % blast cells by MRD after 2<sup>nd</sup> course of therapy;</p> <p>t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), der(12p), -7, t(9;22), FLT3-ITD-WT1, complex karyotype</p>



не менее 2 лет возможна «стоп-терапия», например, на время планирования беременности. Подобный подход позволяет реализовать репродуктивную функцию пациентам детородного возраста, но у 30–50 % больных, прекративших прием ИТК, развивается молекулярный рецидив ХМЛ (как правило, в течение первых 6 мес), синдром отмены ИТК (мышечно-скелетные боли и когнитивные дисфункции). Большую терапевтическую проблему в лечении ХМЛ представляют варианты заболевания с мутацией *T315I*, при которых иматиниба мезилат, дазатиниб и нилотиниб неэффективны. Новые лекарственные препараты (понатиниб и асциминиб) позволяют надеяться на повышение эффективности лечения больных ХМЛ с мутацией *T315I*.

Особое внимание в работе Конгресса было уделено вопросам обезболивания, сестринского ухода, социальным и психологическим вопросам поддержки семей детей, больных ЗНО.

Многие доклады на мероприятии были посвящены отдаленным побочным эффектам терапии онкологических и гематологических заболеваний у детей. Отставание в росте (особенно у детей, принимающих иматиниба мезилат по поводу ХМЛ), сердечно-сосудистые, нейрокогнитивные, репродуктивные дисфункции, вторые опухоли – вот лишь немногий перечень проблем, которые предстоит решить педиатрам и детским онкологам. Полиэтиологичность отдаленных последствий терапии онкологических заболеваний у детей диктует необходимость мультидисциплинарного подхода не только в лечении, но и при последующем наблюдении лиц, излеченных в детстве от ЗНО.

Продолжая многолетние традиции, SIOP организует 55-й Конгресс, который в 2024 г. состоится 11–14 октября в Оттаве (Канада).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kowalczyk J.R., Zawitkowska J., Lejman M. Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial. *Am J Hematol.* 2019;94(11):E307–10. doi: 10.1002/ajh.25619.
- Zdráhalová K., Štěrba J., Domanský J. The prospects for children with acute lymphoblastic leukemia of being cured has increased in the Czech Republic in the 21<sup>st</sup> century to 90 % – outcome of the ALL IC-BFM 2002 trial. *Cas Lek Cesk.* 2015;154(2):79–89.
- Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL IC-BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2022;15(2):119–29. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaya T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Batmanova N.A., Varfolomeeva S.R. Protocol ALL IC-BFM 2002: Outcomes of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment under Multi-Center Clinical Trial. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology.* 2022;15(2):119–29. (In Russ.)].
- Palayullakandi A., Trehan A., Jain R. Retrospective single-center experience with OEP/COPDAC and PET-CT based strategy for pediatric Hodgkin lymphoma in a LMIC setting. *Pediatr Hematol Oncol.* 2022;39(7):587–99. doi: 10.1080/08880018.2022.2044418.
- Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(2):149–53. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya = Russian Medical Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(2):149–154. (In Russ.)].
- Zhang M., Wu P., Duan Y.L. Mid-term efficacy of China Net Childhood Lymphoma-mature B-cell lymphoma 2017 regimen in the treatment of pediatric Burkitt lymphoma. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2022;60(10):1011–8. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20220429-00390.
- Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С., Беляева Е.С., Куличкина Н.С., Курдюков Б.В., Равшанова Р.С., Менткевич Г.Л. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2016;9(4):420–37. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437. [Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S., Belyaeva E.S., Kulichkina N.S., Kurdyukov B.V., Ravshanova R.S., Mentkevich G.L. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25 years of therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology.* 2016;9(4):420–37. (In Russ.)].
- von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(36):4381–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
- Tomizawa D. Evolution and optimization of therapies for acute lymphoblastic leukemia in infants. *Int J Hematol.* 2022. doi: 10.1007/s12185-022-03502-w.
- Коркина Ю.С., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р. Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года. *Онкогематология.* 2022;17(2):23–9. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29. [Korkina Y.S., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R. Clinical and molecular-biologic features of infant acute leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2022;17(2):23–9. (In Russ.)].
- Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(4):60–70. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70. [Gurueva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(4):60–70. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 18.12.2022. Принята в печать: 24.12.2022.

Article was received by the editorial staff: 18.12.2022. Accepted for publication: 24.12.2022.