

# Первый опыт применения тотального облучения тела в режимах кондиционирования при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым лимфобластным лейкозом в Санкт-Петербурге

Ю.В. Диникина<sup>1</sup>, А.В. Михайлов<sup>2,3</sup>, М.А. Русина<sup>1</sup>, А.Ю. Смирнова<sup>1</sup>, Н.А. Воробьев<sup>2,4</sup>, Н.А. Катаев<sup>2</sup>, А.В. Кубасов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 8;

<sup>2</sup>ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. За;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

**Контакты:** Юлия Валерьевна Диникина [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru)

**Введение.** Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом терапии рефрактерных и рецидивирующих форм острых лейкозов у детей. Дискутабельным остается вопрос выбора режима кондиционирования в целях достижения наилучших результатов лечения. Кондиционирование на основе тотального облучения тела (ТОТ) в ряде исследований показало большую эффективность, однако остаются вопросы преодоления ранней и отдаленной токсичности, а также трудности планирования и маршрутизации пациентов.

**Цель исследования** – анализ опыта междисциплинарного ведения пациентов в периоде кондиционирования с включением ТОТ в г. Санкт-Петербурге, оценка выполнимости, токсичности и эффективности метода.

**Материалы и методы.** В анализ были включены 22 пациента с острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска, получивших алло-ТГСК с включением ТОТ ( $n = 12$ ) или только высокодозной химиотерапии ( $n = 10$ ) в режимы миелоаблативного кондиционирования. Ретроспективно проанализированы истории болезни с оценкой токсичности, ассоциированной с алло-ТГСК, частоты и тяжести инфекционных осложнений, реакции «трансплантат против хозяина», а также показателей общей и бессобытийной выживаемости. Проведена оценка планов лучевой терапии в целях определения соответствия лучевой нагрузки допустимым значениям на критические органы.

**Результаты.** Все пациенты с острым лимфобластным лейкозом в обеих группах получили кондиционирование в должном объеме. Несмотря на отсутствие достоверности, получены различия в показателях летальности, ассоциированной с алло-ТГСК, до 100-го дня (8,3 и 30 %;  $p = 0,151$ ), 2-летней общей и бессобытийной выживаемости ( $66 \pm 13,6$  и  $36 \pm 16,1$  %;  $p = 0,122$ ) в группах ТОТ и высокодозной химиотерапии. Следует отметить тенденцию к снижению частоты токсических реакций при использовании ТОТ-содержащих режимов кондиционирования, однако значимых различий по количеству инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде не выявлено. Медиана наблюдения в посттрансплантационном периоде составила 24,2 мес. Проявлений отсроченной токсичности за этот период не зафиксировано.

**Заключение.** Режимы кондиционирования с включением ТОТ у пациентов с острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска демонстрируют удовлетворительную переносимость, низкую частоту ранней и отсроченной токсичности, лучшие показатели общей и бессобытийной выживаемости. Выполнимость метода в условиях клиник Санкт-Петербурга позволяет рекомендовать его в качестве рутинной практики с учетом клинических показаний.

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, тотальное облучение тела, дети, острый лимфобластный лейкоз, лучевая терапия, кондиционирование

**Для цитирования:** Диникина Ю.В., Михайлов А.В., Русина М.А. и др. Первый опыт применения тотального облучения тела в режимах кондиционирования при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым лимфобластным лейкозом в Санкт-Петербурге. Онкогематология 2022;17(4):126–37. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-126-137

## First experience of total body irradiation in conditioning regimes for allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in Saint Petersburg

Yu. V. Dinikina<sup>1</sup>, A. V. Mikhailov<sup>2,3</sup>, M. A. Rusina<sup>1</sup>, A. Yu. Smirnova<sup>1</sup>, N. A. Vorob'ov<sup>2,4</sup>, N. A. Kataev<sup>2</sup>, A. V. Kubasov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 8 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

<sup>2</sup>Diagnostic and Treatment Center, International Institute of Biological Systems named after Sergey Berezin; Build. 3a, 2 Esenina St., Saint Petersburg 194354, Russia;

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

<sup>4</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

**Contacts:** Yulia Valer'evna Dinikina [linikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:linikina_yuv@almazovcentre.ru)

**Background.** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective treatment method of refractory and recurrent forms of acute leukemia in children, while the question of choosing a conditioning regimen in order to achieve the best treatment results remains debatable. Conditioning based on total body irradiation (TBI) was confirmed to be most effective in some trials, but there are still issues of overcoming early and late toxicity, as well as difficulties in planning and routing patients.

**Aim.** To share the experience of interdisciplinary patient management during the conditioning period with TBI inclusion in Saint Petersburg, to evaluate the feasibility, toxicity and effectiveness of the method.

**Materials and methods.** Patients undergoing allo-HSCT for high risk acute lymphoblastic leukemia conditioned either with TBI ( $n = 12$ ) or chemotherapy ( $n = 10$ ) were included. Medical data were retrospectively analyzed with an assessment of the following transplant outcomes: HSCT-associated toxicity, the frequency and severity of infectious complications, graft *versus* host disease, as well as overall and event-free survival rates. We have evaluated radiotherapy plans in order to assess the compliance of radiation exposure with acceptable values for critical organs.

**Results.** All patients with acute lymphoblastic leukemia in both groups received appropriate myeloablative conditioning. According to the study results, despite the lack of significance, we obtained differences in HSCT-associated mortality (8.3 and 30 %;  $p = 0.151$ ), 2-years overall and event-free survival ( $66 \pm 13.6$  and  $36 \pm 16.1$  %;  $p = 0.122$ ) in group with TBI and HDCT respectively. It should be noted that there was a trend towards a decrease of toxic reactions frequency in case of TBI-containing regimens; however we didn't reveal any significant differences in the number of infectious complications during post-transplant period. The median follow-up was 24.2 months and there were no signs of delayed toxicity.

**Conclusion.** TBI-based conditioning was well tolerated with a low incidence of early and delayed toxicity, better overall and event-free survival. Based on feasibility of TBI in Saint Petersburg hospitals it is possible to recommend the method in routine practice, taking into account clinical indications.

**Keywords:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, total body irradiation, children, acute lymphoblastic leukemia, radiation therapy, conditioning

**For citation:** Dinikina Yu.V., Mikhailov A.V., Rusina M.A. et al. First experience of total body irradiation in conditioning regimes for allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in Saint Petersburg. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):126–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-126-137

### Введение

На сегодняшний день общая долгосрочная выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) приближается к 90 % благодаря использованию мультицентровых международных кооперативных протоколов лечения с включением комбинированных режимов химио-, таргетной и лучевой терапии [1]. Использование риск-адаптированной стратегии лечения, основанной в том числе на молекулярно-генетических характеристиках опухолевого клона, позволяет снижать его интенсивность в группах благоприятного прогноза заболевания и идентифицировать пациентов с его лекарственно резистентными формами. На сегодняшний день актуальным вопросом остается улучшение показателей выживаемости у небольшой когорты больных группы высокого риска с включением опций иммуно- и клеточной терапии [1].

Несмотря на то что показания к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) периодически пересматриваются, она остается стандартным куративным методом лечения рефрактерных и рецидивирующих форм ОЛЛ, что подтверждается улучшением показателей общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости у данной когорты пациентов в проводимых международных исследованиях [2–4]. Вероятность развития последующего рецидива заболевания будет определяться несколькими факторами, такими как статус ремиссии (полная ремиссия (ПР) 1,  $\geq$ ПР2) и наличие признаков основного заболевания (статус минимальной остаточной болезни (МОБ) положительный/отрицательный) на момент алло-ТГСК [5, 6]. Также значимым фактором является соблюдение оптимальных сроков выполнения алло-ТГСК в период ПР заболевания [2]. На сегодняшний

день использование высокоэффективных трансплантационных технологий позволяет подобрать донора аллогенных стволовых клеток практически для каждого пациента, тем не менее оптимальным выбором остается HLA-идентичный сиблинг. Ввиду доступности такого донора менее чем для 1/3 пациентов другой опцией является использование HLA-совместимых и частично HLA-совместимых неродственных доноров, родственных гаплоидентичных доноров и пуповинной крови [7]. Крайне важен учет и других значимых факторов, которые могут оказывать влияние на результаты алло-ТГСК, в том числе выбор режима кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), источника трансплантата, контроль инфекционных осложнений и др. [2, 7].

Режимы кондиционирования перед выполнением алло-ТГСК при ОЛЛ как у детей, так и взрослых, основаны на использовании тотального облучения тела (ТОТ) в комбинации с химиотерапией или только на применении высокодозной химиотерапии (ВДХТ) в первую очередь с включением алкилирующих цитостатиков — бусульфана или треосульфана [8–10]. Основные цели миелоаблативных режимов кондиционирования — эрадикация лейкоемического клона и предотвращение отторжения трансплантата реципиентом [11]. Различия в эффективности и токсичности при использовании ТОТ и ВДХТ являются предметом дискуссий, результаты проводимых в данной области исследований неоднозначны [12–14]. При этом отсроченная токсичность ТОТ считается первостепенным лимитирующим фактором для использования его у детей раннего возраста, преимущественно младше 4 лет [15].

**Цель исследования** — оценка метода ТОТ в составе режимов кондиционирования у детей при ОЛЛ, его эффективности и токсичности в сравнении с другими режимами, а также демонстрация эффективной маршрутизации пациентов между клиниками Санкт-Петербурга с указанной целью.

### Материалы и методы

Выполнена ретроспективная оценка результатов алло-ТГСК, выполненных 22 пациентам с ОЛЛ на базе отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2018 по 2022 г.

Критериями соответствия были возраст  $\leq 18$  лет, наличие показаний к алло-ТГСК согласно группе риска заболевания. МОБ-отрицательный статус на момент проведения алло-ТГСК определялся как число опухолевой популяции  $< 0,1$  %. В случаях персистенции опухолевого клона на фоне стандартной противорецидивной терапии в целях достижения МОБ-отрицательной ремиссии у пациентов с острым В-лимфобластным лейкозом применялась иммунотерапия блинатумомабом ( $n = 7$ )/CAR-T (chimeric antigen receptor of T-cells) терапия ( $n = 1$ ) или режимы интенсивной полихимиотерапии по схеме FLAI флударабин/цитарабин/

идарубицин)/FLAM (флударабин/цитарабин/митоксантрон) ( $n = 5$ ), в том числе в случаях острого Т-лимфобластного лейкоза. У всех пациентов использовали миелоаблативный режим кондиционирования с учетом факторов риска основного заболевания, возраста пациента, доступности технологии ТОТ. В качестве режима ВДХТ использовалась комбинация треосульфана ( $42 \text{ мг/м}^2$ )/мелфалана ( $180 \text{ мг/м}^2$ ), тиотепы ( $10 \text{ мг/кг}$ ) и флударабина ( $150 \text{ мг/м}^2$ ). Комбинированное кондиционирование включало фракционированное ТОТ (12 Гр), тиотепу ( $10 \text{ мг/кг}$ ) и флударабин ( $150 \text{ мг/м}^2$ ).

Этап ТОТ осуществляли в отделении лучевой терапии Онкологической клиники Международного института биологических систем им. Сергея Березина на линейном ускорителе Varian Clinac 2100. Топометрическую подготовку выполняли с применением компьютерной томографии в положении пациента лежа на спине. Для фиксации верхнего отдела тела (голова, шея и плечи) использовали индексные деки, вакуумные матрасы, подголовники и маски из термопластика. У маленьких детей также применяли маски из термопластика для ограничения подвижности туловища и конечностей. Для обеспечения покрытия дозой поверхностно расположенных костей (лоб, грудина, большеберцовые кости, плюсневые кости) применяли наложение тканеэквивалентных болусов. У большинства пациентов было невозможно отсканировать все тело за один проход, поэтому сканирование выполняли в 2 этапа: сначала сканировали верхнюю половину тела от макушки до середины бедра, затем пациента разворачивали на индексной деке вместе со всем набором фиксирующих приспособлений, далее проводили сканирование ног от стоп до поясницы. Общий вид пациента во время топометрии представлен на рис. 1.

Оконтурирование целевых объемов и критических органов выполняли в системе планирования лучевой терапии Varian Eclipse. В качестве критических органов оконтуривали легкие, почки, хрусталики глаз. Для более точной оценки покрытия мишени дополнительно оконтуривали ребра.

Инверсное планирование объемно-модулированной ротационной лучевой терапии осуществляли с применением программного комплекса Varian Eclipse. Сеансы лучевой терапии проводили дважды в день в разовой дозе 2 Гр, суммарная доза составляла 12 Гр. В табл. 1 приведены критерии оценки плана лучевой терапии. Данные значения применяются для оценки планов ТОТ, реализуемых как на установках для томотерапии, так и на линейных ускорителях [16].

Сопроводительная терапия на фоне сеансов облучения включала антиэметогенную, инфузионную. У детей раннего возраста при невозможности сохранения неподвижности во время сеанса облучения лечение выполняли в условиях внутривенного наркоза с сохранением спонтанного дыхания. После завершения всего курса облучения пациентов транспортировали спецтранспортом в сопровождении врачебной



Рис. 1. Вид пациента во время топометрии

Fig. 1. View of the patient during topometry



Таблица 1. Целевые и допустимые значения параметров покрытия мишени и нагрузки на критические органы

Table 1. Target and acceptable values of target coverage parameters and loads on critical organs

Объем Volume	Целевое значение Target value	Приемлемое значение Acceptable value
Планируемый объем мишени Planning target volume	$D_{\text{mean}} = 12 \text{ Гр} \pm 2 \%$ $D_{\text{mean}} = 12 \text{ Gy} \pm 2 \%$	$D_{\text{mean}} = 12 \text{ Гр} \pm 5 \%$ $D_{\text{mean}} = 12 \text{ Gy} \pm 5 \%$
	$D_{\text{min}} > 11,4 \text{ Гр}$ $D_{\text{min}} > 11,4 \text{ Gy}$	$D_{95\%} > 11,4 \text{ Гр}$ $D_{95\%} > 11,4 \text{ Gy}$
	$D_{\text{max}} < 13,0 \text{ Гр}$ $D_{\text{max}} < 13,0 \text{ Gy}$	$D_5 < 13,0 \text{ Гр}$ $D_5 < 13,0 \text{ Gy}$
Рёбра Ribs	$D_{95\%} > 10,0 \text{ Гр}$ $D_{95\%} > 10,0 \text{ Gy}$	$D_{90\%} > 10,0 \text{ Гр}$ $D_{90\%} > 10,0 \text{ Gy}$
Легкие Lungs	$D_{99\%} > 6,0 \text{ Гр}$ $D_{99\%} > 6,0 \text{ Gy}$	$D_{90\%} > 6,0 \text{ Гр}$ $D_{90\%} > 6,0 \text{ Gy}$
	$V_6 > 99 \%$	$V_6 > 90 \%$
	$V_8 < 40 \%$	$V_8 < 40 \%$

**Примечание.**  $D_{\text{mean}}$  — средняя доза;  $D_{\text{min}}$  — минимальная доза;  $D_{\text{max}}$  — максимальная доза;  $D_{99\%}$ ,  $D_{95\%}$ ,  $D_{90\%}$  и  $D_5\%$  — доза, которую получают 99, 95, 90 и 5 % мишени/органа соответственно;  $V_6$  и  $V_8$  — объем органа, получающий дозу 6 и 8 Гр соответственно.

**Note.**  $D_{\text{mean}}$  — average dose;  $D_{\text{min}}$  — minimum dose;  $D_{\text{max}}$  — maximum dose;  $D_{99\%}$ ,  $D_{95\%}$ ,  $D_{90\%}$  and  $D_5\%$  are the dose received by 99, 95, 90 and 5 % of the target/organ, respectively;  $V_6$  and  $V_8$  are the organ volume receiving a dose of 6 and 8 Gy, respectively.

бригады в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова. В 1-е сутки госпитализации продолжали сопроводительную терапию в объеме гипергидратации, антиэметиков.

Режим профилактики РТПХ зависел от типа донора и доступности метода TCRa $\beta$ /CD19-деплеции. В случаях использования гаплоидентичного или неродственного совместимого донора у 18 пациентов применяли режим TCRa $\beta$ /CD19-деплеции периферических стволовых клеток (ПСК) в комбинации с иммуноглобулином анти-Т-лимфоцитарным (атгам) в дни –5, –4 (25 мг/кг), ритуксимабом в день –1 (100 мг/м<sup>2</sup>) и абатацептом в дни –1, +7, +14, +28 (10 мг/кг). В случаях недоступности TCRa $\beta$ /CD19-деплеции пациенты ( $n = 4$ ) получали циклофосфамид в дни +3, +4 (50 мг/кг), такролимус и микофенолата мофетил.

Ретроспективную оценку токсичности терапии проводили на основании записей в медицинской документации пациента с использованием критериев нежелательных явлений СТАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 5 (2017).

Оценку статуса основного заболевания и количественный анализ химеризма методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выполняли на +30-й день аллотПГСК, далее каждые 3 мес в течение первого года наблюдения. Первичное неприживание трансплантата согласно критериям Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) определяли

как уровень гранулоцитов  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $<20 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобина  $<80 \text{ г/л}$  к +28 дню алло-ТГСК [15]. В качестве полного донорского химеризма принимали количество клеток реципиента в аспирате

**Таблица 2.** Характеристика пациентов с острым лимфобластным лейкозом на момент выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

**Table 2.** Characteristics of patients with acute lymphoblastic leukemia at the time of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Характеристика Characteristic	Тотальное облучение тела ( $n = 12$ ; 54,5 %), $n$ (%) Total body irradiation ( $n = 12$ ; 54,5 %), $n$ (%)	Высокодозная химиотерапия ( $n = 10$ ; 45,5 %), $n$ (%) High-dose chemotherapy ( $n = 10$ ; 45,5 %), $n$ (%)
Пол: Gender:		
мужской male	9 (75)	5 (50)
женский female	3 (25)	5 (50)
Возраст, лет: Age, years:		
<10	8 (66,7)	3 (30)
>10	4 (33,3)	7 (70)
Диагноз: Diagnosis:		
острый В-лимфобластный лейкоз acute B-lymphoblastic leukemia	7 (58,4)	10 (100)
острый Т-лимфобластный лейкоз acute T-lymphoblastic leukemia	4 (33,3)	0
миелоидный + Т-лимфобластный лейкоз myeloid + T-lymphoblastic leukemia	1 (8,3)	0
Статус заболевания: Disease status:		
1-я ремиссия 1 <sup>st</sup> remission	2 (16,6)	2 (20)
2-я ремиссия 2 <sup>nd</sup> remission	7 (58,4)	4 (40)
более чем 2-я ремиссия more than 2 <sup>nd</sup> remission	3 (25)	4 (40)
Статус ремиссии: Remission status:		
МОБ-отрицательная MRD-negative	12 (100)	8 (80)
МОБ-положительная MRD-positive	0	2 (20)
Поражение центральной нервной системы: Central nervous system involvement:		
есть yes	5 (41,6)	2 (20)
нет no	7 (58,4)	8 (80)

Характеристика Characteristic	Тотальное облучение тела ( $n = 12$ ; 54,5 %), $n$ (%) Total body irradiation ( $n = 12$ ; 54,5 %), $n$ (%)	Высокодозная химиотерапия ( $n = 10$ ; 45,5 %), $n$ (%) High-dose chemotherapy ( $n = 10$ ; 45,5 %), $n$ (%)
Режим кондиционирования: Conditioning regimen:		
тотальное облучение тела/тиотепа/флударабин total body irradiation/thiotepa/fludarabine	10 (83,4)	0
тотальное облучение тела/мелфалан/флударабин total body irradiation/melphalan/fludarabine	2 (16,6)	0
треосульфат/тиотепа/флударабин treosulfan/thiotepa/fludarabine	0	5 (50)
треосульфат/мелфалан/флударабин treosulfan/melphalan/fludarabine	0	2 (20)
мелфалан/тиотепа/флударабин melphalan/thiotepa/fludarabine	0	3 (30)
Тип донора: Donor type:		
гаплоидентичный haploidentical	10 (83,4)	9 (90)
полностью совместимый родственник matched related	1 (8,3)	1 (10)
совместимый неродственный matched unrelated	1 (8,3)	0
Источник стволовых клеток: Stem cell source:		
периферические стволовые клетки peripheral stem cells	9 (75)	9 (90)
костный мозг bone marrow	3 (25)	1 (10)
Профилактика РТПХ: GVHD prevention:		
TCRaβ-деплеция/атгам/ритуксимаб/абатацепт TCRaβ-depletion/atgam/rituximab/abatacept	9 (75)	7 (70)
атгам/циклоспорин/микофенолата мофетил atgam/cyclosporine/mycophenolate mofetil	0	1 (10)
циклофосфамид/такролимус/микофенолата мофетил cyclophosphamide/tacrolimus/mycophenolate mofetil	3 (25)	2 (20)

**Примечание.** МОБ – минимальная остаточная болезнь; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».

**Note.** MRD – minimal residual disease; GVHD – graft-versus-host disease.

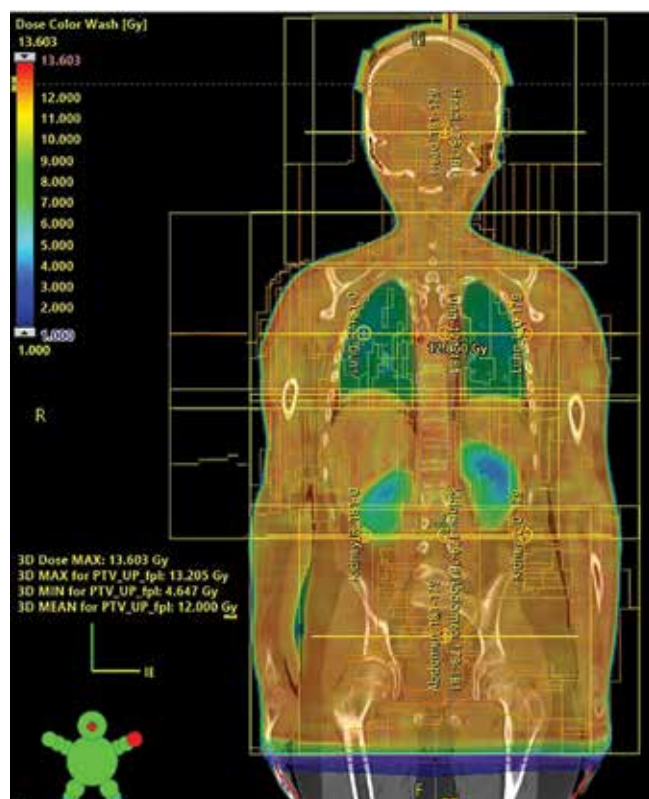


Рис. 2. Распределение дозы при тотальном облучении тела

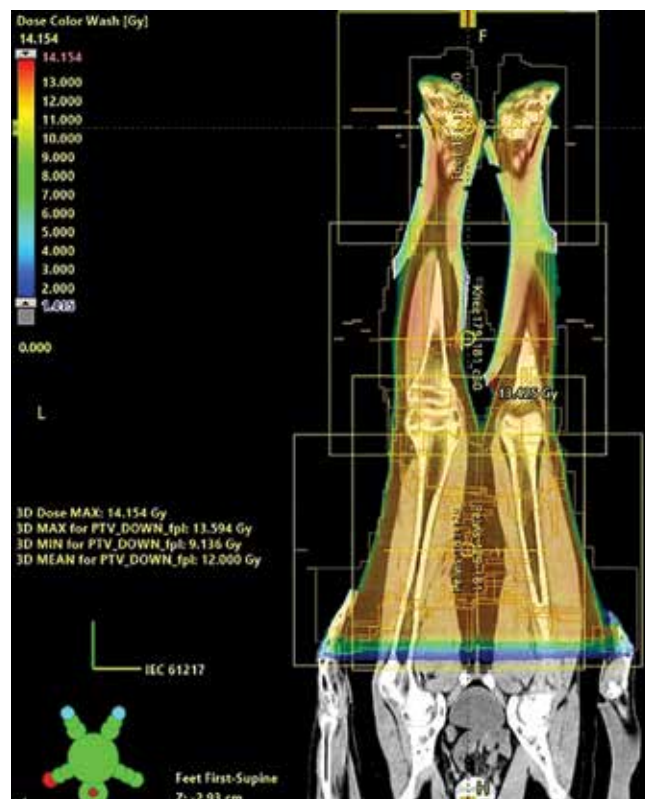
Fig. 2. Dose distribution for total body irradiation

костного мозга менее 2 %. Эффективность ВДХТ с алло-ТГСК оценивали на основании данных ОВ и БСВ. Показатель БСВ рассчитывали от момента проведения алло-ТГСК до возникновения рецидива заболевания или смерти вне зависимости от причинного фактора.

Определение инициального статуса цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и последующий мониторинг включали выявление ДНК ЦМВ в биологическом материале пациентов методом ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс» на приборе (амплификаторе) Rotor-Gene. Верификацию реактивации ЦМВ проводили на основании клинических данных и детекции вируса методом ПЦР. Статистическую обработку данных выполняли в программе Prism 8.2.1. Для оценки ОВ и БСВ использовали метод Каплана–Майера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

За анализируемый период времени алло-ТГСК была выполнена 22 пациентам. Медиана возраста на момент терапии составила 8 лет (от 23 мес до 17 лет 11 мес), средний возраст — 10 лет. Основным диагнозом у 17 (77,3 %) детей был острый В-лимфобластный лейкоз, включая 2 (12 %) с мутацией *BCR-ABL*, у 4 (18,2 %) — острый Т-лимфобластный лейкоз, у 1 (4,5 %) — смешанноклеточный лейкоз (миелоидный + Т-лимфобластный). Поражение центральной нервной системы на момент диагностики рецидива заболевания имело



место у 7 (33,3 %) пациентов. МОБ-отрицательная ремиссия к этапу алло-ТГСК была достигнута у 20 (90 %) пациентов, МОБ-положительная (сохранение химерного гена) — у 2 (10 %). На основе ТОТ кондиционирование получили 12 (54,5 %) детей, 5 (41,6 %) из них с поражением центральной нервной системы. Медиана возраста на момент проведения ТОТ составила 8,5 (5–12) года. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

В группе пациентов, получивших комбинированное кондиционирование, у 10 (83,4 %) был использован режим ТОТ/тиотепа/флударабин, у 2 (16,6 %) — ТОТ/мелфалан/флударабин. Использование ВДХТ без ТОТ в качестве кондиционирования перед алло-ТГСК имело место у 10 пациентов, из них у 8 (80 %) — в режиме треосульфан (или мелфалан)/тиотепа/флударабин, у 2 (20 %) — треосульфан/мелфалан/флударабин. В качестве донора аллогенных стволовых клеток крови был использован гаплоидентичный родственный донор в 19 (86,4 %) случаях, полностью совместимый родственный и неродственный донор — в 2 (9 %) и 1 (4,6 %) случае соответственно.

Всем пациентам лучевая терапия была проведена в запланированном объеме. Дозиметрические планы ТОТ удовлетворяли требованиям покрытия мишени, однако добиться полного соответствия допустимым значениям лучевой нагрузки на критические органы у всех пациентов не удалось. У части пациентов объем легких, получающих дозу 8 Гр, превышал допустимые

Таблица 3. Покрывание мишени и нагрузка на критические органы  
Table 3. Target coverage and loads on critical organs

Объем Volume	Параметр Parameter	Значение Value	Приемлемое значении Acceptable value
Планиру- емый объем мишени Planning target volume	$D_{mean}^*, \text{Гр}$ $D_{mean}^*, \text{Gy}$	$12,00 \pm 0,03$	$12 \pm 5 \%$
	$D_{min}^*, \text{Гр}$ $D_{min}^*, \text{Gy}$	$7,30 \pm 2,35$	$>11,4$
	$D_{max}^*, \text{Гр}$ $D_{max}^*, \text{Gy}$	$13,36 \pm 0,42$	$<13,0$
	$D_{95\%}^*, \text{Гр}$ $D_{95\%}^*, \text{Gy}$	$11,37 \pm 0,15$	$>11,4$
	$D_{5\%}^*, \text{Гр}$ $D_{5\%}^*, \text{Gy}$	$12,41 \pm 0,17$	$<13,0$
Ребра Ribs	$D_{95\%}^*, \text{Гр}$ $D_{95\%}^*, \text{Gy}$	$10,48 \pm 0,41$	$>10,0$
	$D_{90\%}^*, \text{Гр}$ $D_{90\%}^*, \text{Gy}$	$10,75 \pm 0,37$	$>10,0$
Легкие Lungs	$D_{99\%}^*, \text{Гр}$ $D_{99\%}^*, \text{Gy}$	$5,34 \pm 2,34$	$>6,0$
	$V_6, \%$	$90,60 \pm 9,04$	$>90$
	$V_8, \%$	$47,30 \pm 22,46$	$<40$
Почки Kidneys	$D_{mean}^*, \text{Гр}$ $D_{mean}^*, \text{Gy}$	$7,65 \pm 0,97$	—

**Примечание.**  $D_{mean}$  — средняя доза;  $D_{min}$  — минимальная доза;  $D_{max}$  — максимальная доза;  $D_{99\%}$ ,  $D_{95\%}$ ,  $D_{90\%}$  и  $D_{5\%}$  — доза, которую получает 99, 95, 90 и 5 % мишени/органа соответственно;  $V_6$  и  $V_8$  — объем органа, получающий дозу 6 и 8 Гр соответственно.

**Note.**  $D_{mean}$  — average dose;  $D_{min}$  — minimum dose;  $D_{max}$  — maximum dose;  $D_{99\%}$ ,  $D_{95\%}$ ,  $D_{90\%}$  and  $D_{5\%}$  are the dose received by 99, 95, 90 and 5 % of the target/organ, respectively;  $V_6$  and  $V_8$  are the organ volume receiving a dose of 6 and 8 Gy, respectively.

значения на 25 %. В табл. 3 представлены данные по охвату целевого объема и нагрузке на критические органы по сравнению с приемлемыми значениями.

В большинстве случаев сложный план облучения насчитывал до 9 изоцентров и одну зону стыковки на уровне верхней трети бедра.

Средняя длительность каждого сеанса облучения составляла около 1,5 ч. На рис. 2 представлено типичное распределение дозы при ТОТ.

В зависимости от используемого источника стволовых клеток медиана CD34<sup>+</sup> на 1 кг массы тела реципиента составила 10,85 (5–16,17) и 4,6 (3,53–5,66) × 10<sup>6</sup>/кг массы тела при использовании ПСК и клеток костного мозга соответственно.

Профилактика РТПХ включала комбинированную иммуносупрессивную терапию, варьировала в зависимости от типа донора и источника стволовых клеток (см. табл. 2). В группе ТОТ в большинстве случаев ( $n = 9$ ; 75 %) использовали режим атгам/ритуксимаб/абатацепт в сочетании с ТСРаβ-деплецией ПСК,

Таблица 4. Оценка посттрансплантационного периода в группах тотального облучения тела и высокодозной химиотерапии  
Table 4. Post-transplantation period in total body irradiation and high-dose chemotherapy groups

Осложнение Complication	Тотальное облучение тела ( $n = 12$ ; 54,5 %, $n$ (%)) Total body irradiation ( $n = 12$ ; 54,5 %, $n$ (%))	Высокодоз- ная химиоте- рапия ( $n = 10$ ; 45,5 %, $n$ (%)) High-dose chemotherapy ( $n = 10$ ; 45,5 %, $n$ (%))
Инфекционные осложнения: Infectious complications: катетер-ассоциированная инфекция кровотока catheter-associated bloodstream infection энтероколит enterocolitis пневмония pneumonia инфекция мягких тканей soft tissue infection фебрильная нейтропения febrile neutropenia инфекция мочевыводя- щих путей urinary tract infection	1 (8,3)  9 (75) 0 0 4 (33,4) 1 (8,3)	1 (10)  9 (90) 4 (40) 1 (10) 0 1 (10)
Мукозит: Mucositis: I–II степеней I–II degrees III–IV степеней III–IV degrees	7 (58,4)  1 (8,3)	6 (60)  2 (20)
Статус ремиссии после алло-ТГСК: Remission status after allo- HSCT: МОБ-отрицательная MRD-negative МОБ-положительная MRD-positive	12 (100)  0	9 (90)  1 (10)
РТПХ: GVHD: острая acute хроническая chronic	5 (41,6)  0	5 (50)  1 (10)
Рецидив после алло-ТГСК: Relapse after allo-HSCT: костный мозг bone marrow центральная нервная система central nervous system комбинированный combined ранний early поздний late	1 (8,3)  0  1 (8,3) 1 (8,3) 1 (8,3)	1 (10)  0  1 (10) 2 (20) 0

Окончание табл. 4

End of table 4

Осложнение Complication	Тотальное облучение тела ( <i>n</i> = 12; 54,5 %, <i>n</i> (%)) Total body irradiation ( <i>n</i> = 12; 54,5 %, <i>n</i> (%))	Высокодозная химиотерапия ( <i>n</i> = 10; 45,5 %, <i>n</i> (%)) High-dose chemotherapy ( <i>n</i> = 10; 45,5 %, <i>n</i> (%))
Смерть после алло-ТГСК: Death after allo-HSCT:		
менее чем через 30 сут before +30 day	0	1 (10)
более чем через 30 сут after +30 day	4 (33,3)	5 (50)
всего total	4 (33,3)	6 (60)

**Примечание.** Алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОБ — минимальная остаточная болезнь; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина».

Note. Allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cells transplantation; MRD — minimal residual disease; GVHD — graft-versus-host disease.

в 3 (25 %) — циклофосфамид/такролимус/микофенолата мофетил. В группе ВДХТ профилактика РТПХ выполнялась с TCRαβ-деплецией ПСК в комбинации с атгамом/ритуксимабом/абатацептом в 7 (70 %) случаях, с циклофосфамидом/такролимусом/микофенолата мофетил — в 2 (20 %), с атгамом/циклоспорином/микофенолата мофетил — в 1 (10 %).

Частота развития лекарственно-индуцированного стоматита составила 66,7 % в группе ТОТ и 80 % в группе ВДХТ, при этом у большей части пациентов имели место I–II степени тяжести. Другими проявлениями токсичности в период кондиционирования были конституциональная токсичность (13,6 % против 10,0 % соответственно), нейротоксичность (10,0 % в группе ТОТ), токсический гепатит I степени тяжести (8,3 % в группе ТОТ). Проявления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта I–III степени зарегистрированы у 83,4 % пациентов группы ТОТ и у 80,0 % пациентов группы ВДХТ. Проявления дерматологической токсичности I–II степеней имели место только у пациентов группы ВДХТ с частотой 30,0 %.

В посттрансплантационном периоде на фоне постцитостатической аплазии кроветворения у 100 % пациентов имело место развитие инфекционных осложнений. Распределение в зависимости от типа инфекции представлено в табл. 4. Наиболее частыми из них в группах ТОТ и ВДХТ были энтероколит (75 и 90 %), катетер-ассоциированная инфекция кровотока (8,3 и 10,0 %), инфекция мочевыводящих путей (8,3 и 10,0 %). В 20 случаях был верифицирован возбудитель инфекции, при этом отмечено преобладание грамотрицательной микрофлоры (55 %) с доминированием *Kleb-*

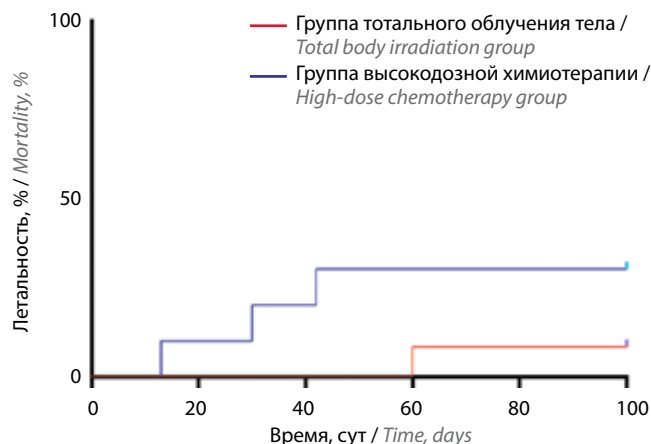
*siella pneumoniae*. Частота реактивации ЦМВ-инфекции в посттрансплантационном периоде была равнозначной в обеих группах, составляя 25 %. Наблюдение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии по тяжести состояния потребовалось 3 (25 %) пациентам группы ТОТ и 4 (40 %) больным группы ВДХТ.

Медиана времени до восстановления уровня гранулоцитов и тромбоцитов в группах ТОТ и ВДХТ составила 15 (9–20) и 20,5 (9–32) сут соответственно. В раннем посттрансплантационном периоде (до 30 сут после алло-ТГСК) имел место 1 летальный исход в группе ВДХТ, обусловленный тяжелыми инфекционными осложнениями. К 30-му дню алло-ТГСК у всех пациентов определялся полный донорский химеризм, недостаточности трансплантата не зарегистрировано. Частота развития острой РТПХ составила 41,6 % в группе ТОТ и 50 % в группе ВДХТ, являясь равнозначной, при этом в обеих группах в большинстве случаев имела место острая РТПХ кожи (60 %). Проявления хронической РТПХ зарегистрированы у 1 (10 %) пациента группы ВДХТ, которому была проведена трансплантация от гаплоидентичного донора. Показатели летальности, ассоциированной с алло-ТГСК, до 100-го дня составили 8,3 и 30 % в группах ТОТ и ВДХТ соответственно ( $p = 0,151$ ) (рис. 3, см. табл. 4).

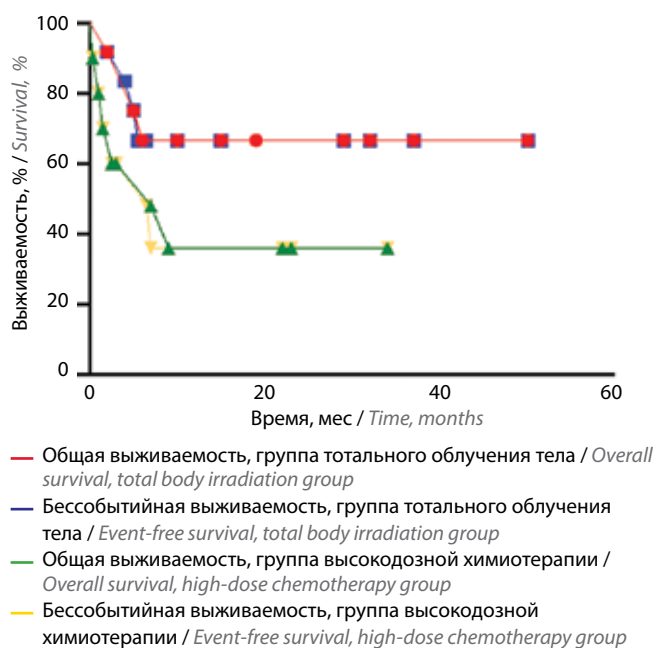
Рецидивы основного заболевания зарегистрированы у 16,6 и 20,0 % пациентов групп ТОТ и ВДХТ соответственно, при этом в группе ВДХТ оба рецидива были ранними (см. табл. 4). Медиана периода наблюдения за пациентами в обеих группах после проведения алло-ТГСК составила 24,2 мес (от 11 дней до 48 мес). ОВ и БСВ составила  $66 \pm 13,6$  и  $36 \pm 16,1$  % в группах ТОТ и ВДХТ соответственно ( $p = 0,122$ ) (рис. 4).

### Обсуждение

Вопросы выбора режимов кондиционирования при алло-ТГСК у детей с онкологическими заболеваниями сохраняют свою высокую актуальность, являясь



**Рис. 3.** Показатели летальности, ассоциированной с трансплантацией, в группах тотального облучения тела и высокодозной химиотерапии  
Fig. 3. Transplant-associated mortality rates in the total body irradiation and high-dose chemotherapy groups



**Рис. 4.** Общая и бессобытийная выживаемость пациентов групп тотального облучения тела и высокодозной химиотерапии  
**Fig. 4.** Overall and event-free survival in the total body irradiation and high-dose chemotherapy groups

значимым фактором, определяющим эффективность и токсичность проводимой терапии. На сегодняшний день проведено и опубликовано большое количество международных мультицентровых рандомизированных исследований, посвященных оценке метода ТОТ, включенного в режимы кондиционирования при проведении алло-ТГСК у детей, в сравнении с режимами кондиционирования, в основе которых лежит ВДХТ [9–11, 13, 15, 17].

Одним из крупнейших было исследование III фазы FORUM (2020 г.), в котором продемонстрировано значимое снижение риска рецидива заболевания и летальности, ассоциированной с алло-ТГСК, в группе пациентов, получавших ТОТ [10]. При этом известные факторы риска развития посттрансплантационного рецидива заболевания [4, 10, 18], такие как возраст на момент алло-ТГСК, фенотип лейкоза, молекулярные aberrации, локализация рецидива, статус МОБ, тип донора и источник стволовых клеток, не продемонстрировали значимого влияния на исход. В результате выполненного многофакторного анализа данных определено достоверное влияние только статуса ремиссии заболевания (ПР1 против  $\geq$ ПР2) на момент алло-ТГСК и режима кондиционирования на показатели ОВ и БСВ. Отсутствие влияния МОБ на БСВ в данном исследовании авторы объясняют стремлением к редукции МОБ до  $10^{-3}$  различными лекарственными методами с использованием иммуно-/химио-/таргетной терапии, что определило благоприятный МОБ-профиль пациентов на момент проводимой алло-ТГСК [10].

J. Styczynski и соавт. в меньшем по численности когорт исследовании также указывают на преимуще-

ства комбинированного режима кондиционирования с включением ТОТ в аспектах повышения показателей ОВ, БСВ, а также безрецидивной выживаемости без РТПХ и снижения рисков рецидива заболевания. Авторы также акцентируют внимание на влияние только 2 достоверных факторов на вышеуказанные показатели — статус ремиссии (ПР1) заболевания и режим кондиционирования. Важным аспектом проведенного исследования является анализ выживаемости в ремиссии основного заболевания с отсутствием признаков тяжелой РТПХ, что в первую очередь определяет качество жизни излеченных пациентов с ОЛЛ [9]. Тем не менее неоспорима ассоциация нетяжелой острой РТПХ с эффектом «трансплантат против лейкоза» и снижением частоты рецидива заболевания [10, 19–21].

В проведенном нами когортном исследовании, несмотря на отсутствие достоверности, мы получили различия по показателям летальности, ассоциированной с алло-ТГСК, 2-летней ОВ и БСВ, при этом выживаемость была выше у пациентов группы ТОТ. Следует отметить тенденцию к снижению частоты токсических реакций при использовании ТОТ-содержащих режимов кондиционирования, однако значимых различий по количеству инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде нами не выявлено. В задачи нашего исследования не входила сравнительная оценка частоты, тяжести и факторов риска развития РТПХ, рецидивов заболевания, что в первую очередь обусловлено малочисленностью анализируемых групп. Медиана наблюдения в посттрансплантационном периоде составила 24,2 мес. За указанный период клинически значимых проявлений отсроченной токсичности со стороны различных органов и систем не зарегистрировано. Тем не менее для получения достоверных данных необходим более длительный период наблюдения.

Отрицательной стороной ТОТ у пациентов детского возраста являются риски развития отдаленных осложнений, таких как утрата фертильности, эндокринные нарушения, задержка роста, а также возникновение вторичных опухолей [9]. Лимитирующим фактором для полноценной оценки отдаленной токсичности ТОТ в большинстве исследований является относительно непродолжительная медиана наблюдения в посттрансплантационном периоде [9, 10]. Тем не менее увеличение ОВ на 10–20 % в группе пациентов, получивших ТОТ, нивелирует ожидаемую отдаленную токсичность, и авторы предполагают, что междисциплинарный подход и оптимизация сопроводительной терапии позволят эффективно профилировать и лечить возможные ТОТ-ассоциированные осложнения [9, 10]. Один из ключевых компонентов снижения токсичности ТОТ — планирование лучевой терапии с использованием безопасных методов облучения, позволяющих адекватно снижать лучевую нагрузку на органы риска.

В проводимых экспериментальных исследованиях было показано снижение токсичности лечения при фракционировании дозы облучения [22, 23]. Так, в рандомизированном исследовании E.D. Thomas продемонстрировано преимущество фракционированного ТОТ в режиме 6 фракций по 2 Гр (суммарная доза 12 Гр) перед однократным ТОТ в дозе 10 Гр при лечении острого миелобластного лейкоза по показателю БСВ [24].

Большинство методов ТОТ соответствует рекомендациям ЕВМТ [25], согласно которым гомогенность дозы оценивается в нескольких точках по средней линии тела, а доза на легкое учитывается в точке, являющейся репрезентативной для более чем 50 % объема легких. Применение конвенциональных методов лучевой терапии для ТОТ не позволяет обеспечить высокую гомогенность дозы, а также снизить лучевую нагрузку на органы риска [26, 27].

Появление современных методов инверсного планирования лучевой терапии, таких как томотерапия и объемно-модулированная ротационная лучевая терапия (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT), позволило обеспечить высокую гомогенность дозы и снижение лучевой нагрузки на органы риска при фракционированном ТОТ [16, 28, 29]. Переход от конвенциональных методов к конформному облучению при подведении более высокой суммарной дозы позволяет значительно уменьшить лучевые нагрузки на критические органы, таким образом снижая риски поздних постлучевых осложнений. Одним из главных вопросов при переходе от крупнопольного ТОТ к методам последовательного облучения, таким как томотерапия и VMAT, является адекватность облучения объема циркулирующей крови. При последовательном перемещении зоны облучения вдоль тела кровь, протекающая через данную область, получает не всю отпускаемую дозу. Оценка влияния данного феномена на эффективность лечения была проведена в исследовании J.A. Molloy [30]. Автором построены математические перфузионные и радиобиологические модели ТОТ с применением томотерапии. Было показано, что при длительности сеанса облучения 20 мин гетерогенность поглощенной кровью дозы не превышает 10 %, а при длительности сеанса облучения >20 мин гетерогенность становится пренебрежимо малой [30]. В случае ТОТ с применением VMAT время непосредственно облучения превышает 20 мин, в связи с чем допустимо не учитывать циркуляцию крови.

При освоении метода ТОТ с применением VMAT мы опирались на опыт как зарубежных авторов [31], так и коллег из НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, опубликовавших результаты исследования по сравнению дозиметрических планов ТОТ на линейном ускорителе

с применением VMAT и томотерапии [16]. По данным авторов, планы ТОТ на линейном ускорителе соответствовали требованиям, предъявляемым к планам ТОТ с применением томотерапии [16]. Безусловно, томотерапия более оптимальна для ТОТ, поскольку обеспечивает более гомогенное покрытие мишени, не требует стыковок между областями облучения, как при лечении на линейном ускорителе, кроме того, сеанс облучения занимает меньше времени, что у детей раннего возраста сопряжено с меньшей протяженностью медикаментозной седации. Однако в связи с отсутствием установок для томотерапии в Санкт-Петербурге нам потребовалось освоить метод ТОТ на линейном ускорителе.

Анализ планов ТОТ, подготовленных в нашем отделении, показал трудности в покрытии дозой легких с соблюдением требования по объему  $V_8 < 40\%$ . У первых пациентов обеспечить соблюдение данного параметра удавалось не всегда. После установки последней версии программного обеспечения планирование лучевой терапии стало доступным при использовании оптимизированных алгоритмов модуляции дозы, что дало возможность соблюдать требования по нагрузкам на легкие.

По нашему опыту, проведение ТОТ с использованием VMAT является ресурсоемким видом лечения, для которого требуется большое количество времени как на дозиметрический расчет плана облучения, так и на реализацию сеансов лучевой терапии, что вносит определенные сложности в работу отделения лучевой терапии. Важная составляющая — необходимость наличия резервного оборудования для проведения ТОТ, поскольку технические неисправности линейного ускорителя после инициации сеансов ТОТ ставят под угрозу успешность и эффективность всей процедуры кондиционирования перед алло-ТГСК. Следует отметить необходимость постоянной тесной работы высококвалифицированной междисциплинарной команды специалистов (врачей-радиотерапевтов, детских онкологов, физиков, операторов линейного ускорителя) в целях получения эффективных результатов комплексного лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

### Заключение

Режимы кондиционирования с включением ТОТ у пациентов с ОЛЛ группы высокого риска демонстрируют удовлетворительную переносимость, низкую частоту ранней и отсроченной токсичности, лучшие показатели ОВ и БСВ. Выполнимость метода в условиях клиник Санкт-Петербурга позволяет рекомендовать его в качестве рутинной практики с учетом клинических показаний.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Pui C.H., Yang J.J., Hunger S.P. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2938–48. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1636
- Pulsipher M.A., Peters C., Pui C.H. High risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(1):S137–48. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.10
- Schrauder A., Reiter A., Gadner H. et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5742–9. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2679
- Balduzzi A., Valsecchi M.G., Uderzo C. et al. Chemotherapy *versus* allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005;366(9486):635–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66998-X
- Chinnabhandear V., Tran S., Sutton R. et al. Addition of thiopeta to total body irradiation and cyclophosphamide conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(11):2068–74. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.07.028
- Cornelia E., Günter H., Karlheinz S. et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol* 2013;31(21):2736–42. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5680
- The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th edn. Eds.: E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty et al. Cham (CH): Springer, 2019.
- Boztug H., Zecca M., Sykora K.W. et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Hematol* 2015;94(2):297–306. DOI: 10.1007/s00277-014-2196-8
- Styczynski J., Debski R., Czyzewski K. et al. Acute lymphoblastic leukemia in children: better transplant outcomes after total body irradiation-based conditioning. *In vivo* 2021;35(6):3315–20. DOI: 10.21873/in vivo.12627
- Peters C., Dalle J.H., Locatelli F. et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol* 2020;39(4):295–308. DOI: 10.1200/JCO.20.02529
- Hoeben B.A., Wong J., Fog L.S. et al. Total body irradiation in haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia: review of the literature and future directions. *Front Pediatr* 2021;9:774348. DOI: 10.3389/fped.2021.774348
- Yalcin K., Pehlivan B., Celen S. et al. Comparison of total body irradiation-based *versus* chemotherapy-based conditionings for early complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with ALL. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43(7):266–70. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002055
- Gupta T., Kannan S., Dantkale V., Laskar S. Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011;4(1):17–29. DOI: 10.5144/1658-3876.2011.17
- Friend B.D., Bailey-Olson M., Melton A. et al. The impact of total body irradiation-based regimens on outcomes in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(2):e28079. DOI: 10.1002/pbc.28079
- Balduzzi A., Buechner J., Iversen M. et al. Acute lymphoblastic leukaemia in the youngest: haematopoietic stem cell transplantation and beyond. *Front Pediatr* 2022;10:807992. DOI: 10.3389/fped.2022.807992
- Логинова А.А., Кобызева Д.А., Товмасын Д.А. и др. Сравнение методов тотального облучения тела с использованием Томо-Терапу и ротационной лучевой терапии, модулированной по объему на ускорителе Elekta: опыт одного Центра. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019;18(4):49–57. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-49-57
- Loginova A.A., Kobyzeva D.A., Tovmasyan D.A. et al. Comparison of total body irradiation using TomoTherapy and volume-modulated rotational radiation therapy Elekta. A single center experience on pediatric patients. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2019;18(4):49–57. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-49-57
- Willasch A.M., Peters C., Sedlacek P. et al. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy? – a multicenter EBMT-PDWP study. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(8):1540–51. DOI: 10.1038/s41409-020-0854-0
- McNeer J.L., Devidas M., Dai Y. et al. Hematopoietic stem-cell transplantation does not improve the poor outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: a report from Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2019;37(10):780–9. DOI: 10.1200/JCO.18.00884
- Bader P., Salzmann-Manrique E., Balduzzi A. et al. More precisely defining risk peri-HCT in pediatric ALL: pre- vs post-MRD measures, serial positivity, and risk modeling. *Blood Adv* 2019;3(21):3393–405. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000449
- Eckert C., Henze G., Seeger K. et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol* 2013;31(21):2736–42. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5680
- Pulsipher M.A., Langholz B., Wall D.A. et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood* 2014;123(13):2017–25. DOI: 10.1182/blood-2013-10-534297
- Travis E.L. The sequence of histological changes in mouse lungs after single doses of x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(3):345–7. DOI: 10.1016/0360-3016(80)90145-5
- Vegesna V., Withers H.R., Thames H.D.Jr, Mason K. Multifraction radiation response of mouse lung. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1985;47(4):413–22.
- Thomas E.D. Total body irradiation regimens for marrow grafting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(5):1285–8. DOI: 10.1016/0360-3016(90)90245-f
- Sanchez-Doblado F., Quast U., Arrans R. et al. Total body irradiation prior to bone marrow transplantation. Report of European Group for Blood and Marrow Transplantation. Sevilla, 1995.
- Bölling T., Kreuziger D.C., Ernst I. et al. Retrospective, monocentric analysis of late effects after Total Body Irradiation (TBI) in adults. *Strahlenther Onkol* 2011;187(5):311–5. DOI: 10.1007/s00066-011-2190-1
- Ricardi U., Filippi A.R., Biasin E. et al. Late toxicity in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation with TBI-containing conditioning regimens for hematological malignancies. *Strahlenther Onkol* 2009;185(Suppl 2):17–20. DOI: 10.1007/s00066-009-1008-x
- Tas B., Durmus I.F., Okumus A., Uzel O.E. Dosimetric evaluation of total body irradiation (TBI) treatment by volumetric modulated arc therapy (VMAT) on the couch. *Biophys Biochem* 2017;1(1):103. DOI: 10.15744/2576-7623.1.103
- Kron T., Yartsev S., Mackie T. Verification dosimetry during treatment for helical tomotherapy using radiographic film. *Australas Phys Eng Sci Med* 2005;28(4):232–7. DOI: 10.1007/BF03178723
- Molloy J.A. Statistical analysis of dose heterogeneity in circulating blood: Implications for sequential methods of total body irradiation. *Med Phys* 2010;37(11):5568–78. DOI: 10.1118/1.3495816
- Tas B., Durmus I.F., Okumus A. et al. Total-body irradiation using linac-based volumetric modulated arc therapy: Its clinical accuracy, feasibility and reliability. *Radiother Oncol* 2018;129(3):527–33. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.08.005

**Вклад авторов**

Ю.В. Диникина: разработка дизайна исследования, анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

А.В. Михайлов: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.А. Русина: написание текста статьи, анализ полученных данных;

А.Ю. Смирнова: редактирование статьи, анализ полученных данных;

Н.А. Воробьев, Н.А. Катаев, А.В. Кубасов: сбор данных, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

Yu.V. Dinikina: study design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, article writing, list of references preparation;

A.V. Mikhailov: data collection, analysis of the data obtained, article writing;

M.A. Rusina: article writing, analysis of the data obtained;

A.Yu. Smirnova: article editing, analysis of the data obtained;

N.A. Vorob'ov, N.A. Kataev, A.V. Kubasov: data collection, analysis of the data obtained.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Ю.В. Диникина / Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

А.В. Михайлов / A.V. Mikhailov: <https://orcid.org/0000-0002-5240-7203>

М.А. Русина / M.A. Rusina: <https://orcid.org/0000-0001-5577-8950>

А.Ю. Смирнова / A.Yu. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

Н.А. Воробьев / N.A. Vorob'ov: <https://orcid.org/0000-0002-6998-5771>

Н.А. Катаев / N.A. Kataev: <https://orcid.org/0000-0003-2757-2802>

А.В. Кубасов / A.V. Kubasov: <https://orcid.org/0000-0001-7672-6703>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301).

**Funding.** This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.