

ПРОТОКОЛ «АККЛ НИИ ДООИГ 2003»: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ В РАМКАХ СРАВНИТЕЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Волкова А.С.¹, Валиев Т.Т.^{1,*}, Батманова Н.А.¹, Юлдашева С.А.², Гордеева З.С.³, Сабанцев С.Л.³, Алексерова Г.А.⁴, Осипова И.В.⁵, Варфоломеева С.Р.¹

¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Москва, Россия

² Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, 283045, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

³ ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница имени Л.И. Соколовой», 424004, Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, Россия

⁴ Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан, AZ1012, Баку, Республика Азербайджан

⁵ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», 420138, Казань, Республика Татарстан, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) характеризуется клинической, морфологической и иммуногистохимической гетерогенностью. В терапии применяют как интенсивные блоковые схемы, так и программы, аналогичные используемым в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). С учетом прогностически неблагоприятного влияния экспрессии Т-клеточных маркеров клетками опухоли был разработан протокол «АККЛ НИИ ДООИГ 2003», учитывающий не только группы риска, но и иммунофенотипические особенности опухолевого субстрата.

Цель: оценить эффективность лечения детей, больных АККЛ, по протоколу «АККЛ НИИ ДООИГ 2003» и сравнить ее с результатами лечения по протоколу «NHL-BFM 95».

Материалы и методы. В исследование включены 100 больных с впервые установленным диагнозом АККЛ, получивших лечение с 2000 по 2023 гг. в пяти федеральных и региональных детских онкогематологических учреждениях. В зависимости от проводимого протокола лечения больные были разделены на 2 группы: I группа — 48 больных, получавших лечение по протоколу «АККЛ НИИ ДООИГ 2003»; II группа включала 52 больных, получавших лечение по протоколу «NHL-BFM 95». Основу протокола «АККЛ НИИ ДООИГ 2003» составили высокоинтенсивные блоковые режимы, аналогичные таковым, используемым в лечении Т-линейного ОЛЛ группы высокого риска. Проводили сравнительную оценку общей выживаемости (ОВ), бессобытийной выживаемости (БСВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных в зависимости от терапевтического протокола с использованием программы SPSS 21.0.

Результаты. Десятилетняя ОВ у больных I группы составила $95,3 \pm 3,3$ %, II группы — $82,0 \pm 5,4$ % ($p = 0,037$). 10-летняя БСВ у больных I группы была $95,3 \pm 3,3$ %, II группы — $68,6 \pm 6,5$ % ($p = 0,001$). Десятилетняя БРВ у больных I группы составила $97,3 \pm 2,7$ %, тогда как II группы — $74,4 \pm 6,4$ % ($p = 0,003$).

Заключение. Дифференцированный иммуноориентированный подход к терапии АККЛ с помощью программы «АККЛ НИИ ДООИГ 2003» позволил достичь более высоких показателей выживаемости больных по сравнению со стандартным протоколом лечения.

Ключевые слова: анапластическая крупноклеточная лимфома, иммунофенотип, Т-клеточные маркеры, химиотерапия, дети, подростки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Волкова А.С., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Юлдашева С.А., Гордеева З.С., Сабанцев С.Л., Алексерова Г.А., Осипова И.В., Варфоломеева С.Р. Протокол «АККЛ НИИ ДООИГ 2003»: результаты лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей в рамках сравнительного многоцентрового клинического исследования. Гематология и трансфузиология. 2023;68(4):432–442. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-4-432-442>

ALCL PROTOCOL OF THE DOIG RESEARCH INSTITUTE 2003: RESULTS OF TREATMENT OF ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA IN CHILDREN IN A COMPARATIVE MULTICENTER CLINICAL TRIAL

Volkova A.S.¹, Valiev T.T.^{1*}, Batmanova N.A.¹, Yuldasheva S.A.², Gordeeva Z.S.³, Sabantsev S.L.³, Alekseeva G.A.⁴, Osipova I.V.⁵, Varfolomeeva S.R.¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Russian Federation

² Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusk of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, 283045, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

³ Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova, 424004, Ioshkar-Ola, Mari El Republic, Russian Federation

⁴ National Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, AZ1012, Baku, Republic of Azerbaijan

⁵ Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 420138, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is characterized by clinical, morphological and immunohistochemical heterogeneity. Both intensive block regimens and programs similar to those used in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) are used in therapy. Taking into account the prognostically unfavorable effect of the expression of T-cell markers by tumor cells, a protocol ALCL NII DOIG 2003 was developed, which takes into account not only risk groups, but also immunophenotypic features of the tumor substrate.

Aim. To evaluate the treatment effectiveness of children with ALCL according to the protocol ALCL NII DOIG 2003 in comparison with the standard protocol NHL-BFM 95.

Materials and methods. The study included 100 patients with newly diagnosed ALCL who received treatment from 2000 to 2023 in 5 federal and regional pediatric oncohematology departments. The patients were divided into 2 groups depending on the protocol of therapy: I group — 48 patients treated with protocol ALCL NII DOIG 2003; II group — 52 patients treated according to the NHL-BFM 95 protocol. The basis of the protocol ALCL NII DOIG 2003 was made up of high-intensity block regimes similar to those used in the treatment of high-risk T-precursor ALL. A comparative assessment of the overall, event-free and relapse-free survival of patients was carried out depending on the therapeutic protocol using the SPSS 21.0 program.

Results. The 10-year overall survival rate in patients from I group was $95.3 \pm 3.3\%$, II group — $82.0 \pm 5.4\%$ ($p = 0.037$). 10-year event-free survival in I group was $95.3 \pm 3.3\%$, II — $68.6 \pm 6.5\%$ ($p = 0.001$). 10-year relapse-free survival in I group of patients was $97.3 \pm 2.7\%$, while in the II group — $74.4 \pm 6.4\%$ ($p = 0.003$).

Conclusion. The obtained results indicate the high efficiency of a differentiated, immuno-oriented approach to the treatment of ALCL with the ALCL NII DOIG 2003 protocol, making it possible to achieve significantly higher survival rates of patients compared to the standard treatment protocol.

Keywords: anaplastic large cell lymphoma, immunophenotype, T-cell markers, chemotherapy, children, adolescents

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: The study had no sponsorship.

For citation: Volkova A.S., Valiev T.T., Batmanova N.A., Yuldasheva S.A., Gordeeva Z.S., Sabantsev S.L., Alekseeva G.A., Osipova I.V., Varfolomeeva S.R. ALCL Protocol of the DOIG Research Institute 2003: results of treatment of anaplastic large cell lymphoma in children in a comparative multicenter clinical trial. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(4):432–442 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-4-432-442>

Введение

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) в структуре заболеваемости детей и подростков неходжкинскими лимфомами (НХЛ) составляет до 15 %, занимая третье место по частоте встречаемости. Среди взрослой популяции больных НХЛ АККЛ диагностируют еще реже — до 3 %. Медиана возраста составляет 11–12 лет, мальчики болеют в 3–5 раз чаще [1, 2].

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ [3] выделяют ALK-позитивную, ALK-негативную, первичную кожную АККЛ и АККЛ, ассоциированную с имплантом молочной железы. В педиатрической практике более 95 % случаев АККЛ представлены ALK-позитивным вариантом. ALK-негативная АККЛ встречается в основном у больных старше 40 лет и включает варианты с перестройкой гена *DUSP22*, *TP63*, а также вариант без выявленных генетических аномалий [3, 4].

АККЛ характеризуется морфологической гетерогенностью. Выделяют 5 основных гистологических подтипов: классический (common), мелкоклеточный, лимфогистиоцитарный, ходжкиноподобный, композитный (смешанный). В 60–70 % случаев встречается классический подтип АККЛ, мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный — в 10 % случаев каждый, ходжкиноподобный гистологический подтип — в 3 % случаев. Редкие (до 1 %) гистологические подтипы включают гипоклеточный и саркоматоидный. В 15 % случаев при анализе гистологических особенностей АККЛ можно отметить присутствие характеристик, свойственных нескольким подтипам — композитный (смешанный) подтип АККЛ [3, 5].

Иммуногистохимические особенности АККЛ представлены экспрессией CD30, которая определяется в 100 % случаев. Выявление этого антигена неспецифично для АККЛ — его экспрессия встречается и при других заболеваниях, в том числе лимфоме Ходжкина.

АККЛ характеризуется специфической хромосомной транслокацией *t(2;5)(p23;q35)*, которая образуется в результате слияния генов *ALK* (2-я хромосома) и *NPM* (5-я хромосома). Описано образование транскрипта и с другими генами-партнерами: *TPM3* (15 %), *AT1C* (1 %), *TFG* (1 %), а также менее чем в 1 % случаев с генами *CLTC*, *TPM4*, *MYH 9* и *TRAF-1*. Образование химерного транскрипта с участием гена *ALK* не только реализует его тирозинкиназную активность, но и приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей — RAS/MAPK, JAK/STAT, PI3K/Akt, PLC (фосфолипаза C)-γ [5–8].

В 90–95 % случаев определяется экспрессия белка ALK при АККЛ, что коррелирует с наличием хромосомных перестроек с участием этого гена. Поскольку ALK-позитивная и ALK-негативная АККЛ морфо-

логически идентичны, важно проведение иммуногистохимического исследования с определением экспрессии белка ALK. Экспрессия ALK высокочувствительна для АККЛ, но неспецифична — описаны случаи ALK-позитивных случаев рака легкого и других солидных опухолей, ALK-позитивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы [6–9].

Экспрессия Т-клеточных маркеров носит переменный характер. Согласно данным Т. Muzzafer и соавт. [9], CD2 выявляется в 67 %; CD7 — в 60 %; CD3 — в 45 %; CD4 — в 33 %; CD5 — в 14 % и CD8 — в 14 % случаев. У 20 % больных АККЛ характеризуется «нулевым» иммунофенотипом (когда Т-клеточные антигены не определяются на клетках опухоли), однако практически всегда выявляется клональная перестройка генов цепей Т-клеточного рецептора, что подтверждает Т-линейное происхождение АККЛ [9, 10].

Установлено негативное влияние экспрессии Т-клеточных маркеров на прогноз заболевания. В 2013 г. D. Abramov и соавт. [11] сообщили о более низких показателях выживаемости у больных с CD8+ АККЛ: 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у больных без экспрессии CD8 составила 68 ± 5 %, у больных CD8+ 25 ± 10 %; $p < 0,001$, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 84 и 55 % соответственно.

Кроме того, прогностически неблагоприятное влияние экспрессии CD3 на выживаемость больных было показано в работе L. Mussolin и соавт. [12]: у больных с CD3+ АККЛ 10-летняя выживаемость без прогрессирования составила 56 %, у больных с CD3- АККЛ — 74 %.

Клинические проявления АККЛ у детей переменны. На момент диагностики отмечены, как правило, распространенные (III–IV) стадии заболевания, вовлечение лимфатических узлов и различных экстранодальных зон (кожа, мягкие ткани, печень, кости, костный мозг, крайне редко — ЦНС). В большинстве случаев у больных в дебюте заболевания выявляются стойкая лимфаденопатия и В-симптомы, в редких случаях лимфаденопатия может носить непостоянный характер, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Кроме того, описаны случаи клинических проявлений заболевания по типу острого лейкоза с поражением костного мозга у больных мелкоклеточным вариантом АККЛ [13, 14].

За последние 30 лет подходы к лечению АККЛ менялись. Например, группой BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) использовались короткие интенсивные режимы, аналогичные программам лечения НХЛ из зрелых В-клеток. В основе таких режимов лежит преимущественное применение алкилирующих агентов с минимальным использованием препаратов антрациклинового ряда [15].

Впервые в отдельную терапевтическую группу больные АККЛ были выделены в протоколе «NHL-BFM 90», в котором, в зависимости от распространенности опухолевого процесса, больным проводили 3 или 6 курсов химиотерапии (ХТ). Выполняли следующую стратификацию на группы риска: в группу К1 были включены больные с I, II стадиями заболевания и полностью резецированной опухолью, в группу К2 — больные с II, III стадиями заболевания и неполностью резецированной опухолью, в группу К3 — больные с IV стадией заболевания или множественным поражением костей. Основные отличия от ранее использовавшихся в терапии АККЛ программ лечения заключались в замене преднизолона на дексаметазон и включении в блокные схемы ифосфамида. Существенным достижением программного лечения АККЛ стало применение метотрексата в высоких дозах ($1000\text{--}5000\text{ мг/м}^2$) в виде 24-часовой инфузии, а также эффективная профилактика поражения ЦНС за счет интратекального введения метотрексата, цитарабина и преднизолона. Небольшая длительность лечения (2 мес.) больных с I стадией или стадией II с полной резекцией опухоли, 5 месяцев — при распространенной форме АККЛ; низкие кумулятивные дозы основных химиопрепаратов — $3,4\text{ г/м}^2$ для циклофосфамида, 12 г/м^2 для ифосфамида, 150 мг/м^2 для антрациклинов и $1,3\text{ г/м}^2$ для этопозида — определили дальнейшее регулярное применение этой программы в терапии АККЛ. При этом показатели 5-летней БСВ были сравнимы с ранее полученными при использовании протоколов «NHL-BFM 83/86» и составили 100 % для группы К1, 73 % — К2 и 79 % для группы К3 [15].

Одним из наиболее крупных международных исследований, в которое вошли 175 центров из 12 стран, стал протокол «ALCL99» [16]. Схема лечения была основана на программе «NHL-BFM 90» с рандомизацией на ветви А (с введением метотрексата из расчета 1000 мг/м^2 в течение 24 часов и интратекальным введением метотрексата, цитарабина, преднизолона) и В (с введением метотрексата 3000 мг/м^2 в течение 3 часов без использования интратекальной ХТ). Кроме того, для больных высокой группы риска (с вовлечением средостения, кожи, внутренних органов) была предусмотрена рандомизация на ветви (AV/BV) в зависимости от включения в блоки винбластин из расчета 6 мг/м^2 . У больных с I стадией заболевания и полностью резецированной опухолью объем лечения предусматривал 3 блока ХТ. В этой группе больных была получена 2-летняя БСВ, равная 100 %, тогда как среди больных из группы высокого риска результаты были хуже: 2-летняя БСВ составила 71 %. При включении в протокол терапии винбластин количество событий в первый год после окончания лечения было значительно меньше: 1-летняя БСВ была 90,9 %, тогда как в группе больных, не получавших винбластин,

этот показатель оказался 73,8 %. Тем не менее 2-летняя БСВ для этих двух групп практически не различалась — 72,5 и 70,1 % соответственно [16].

Исследовательские группы CCG (Children's Cancer Group, Группа по изучению злокачественных опухолей у детей), POG (Pediatric Oncology Group, Педиатрическая онкологическая группа) и COG (Children's Oncology Group, Детская онкологическая группа), напротив, использовали пролонгированные, ориентированные для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) программы лечения. Данные протоколы включали антрациклины в более высоких кумулятивных дозах, тогда как дозы алкилирующих агентов были минимальными. Группой POG опубликованы результаты лечения распространенных (III–IV) стадий АККЛ по ОЛЛ-ориентированной программе длительностью 12 месяцев: после этапа индукции (преднизолон, винкристин, доксорубин) проводили рандомизацию больных на 2 ветви. В одной ветви больные получали терапию с использованием доксорубина, винкристина, преднизолона, интратекальное введение метотрексата в возрастной дозировке (режим АРО); в другой — АРО в альтернирующем режиме с метотрексатом 1000 мг/м^2 (длительность введения 24 ч) и цитарабином, интратекальным введением метотрексата в возрастной дозировке. Длительность и объем терапии были одинаковыми вне зависимости от стадии и группы риска. 4-летняя БСВ и ОВ составили 71,8 и 88,1 % соответственно для всех больных без статистически значимых различий между группами [17].

В исследовании «ANHL0131», проведенном группой COG, основу лечебной программы составил пролонгированный протокол, включавший этап индукции (преднизолон, винкристин, доксорубин — режим АРО) с интратекальным введением метотрексата в возрастных дозировках. После завершения этапа индукции проводили рандомизацию больных на 2 группы: в первой больным проводились 15 циклов ХТ в режиме «АРО + 6-меркаптопурин» (1–5-й циклы), с 6-го по 15-й цикл использовали аналогичную схему с заменой доксорубина на метотрексат 60 мг/м^2 ; во второй группе в схеме лечения винкристин был заменен на 3 еженедельных введения винбластина в дозе 6 мг/м^2 . Кумулятивная доза доксорубина составила 300 мг/м^2 , алкилирующие агенты не были включены в протокол лечения. Полученные результаты выживаемости для каждой из групп были сопоставимы: 3-летняя БСВ и ОВ в первой группе составили 74 и 84 %, во второй — 79 и 86 % соответственно. Оценивая токсичность проводимого лечения, авторы отметили удовлетворительную переносимость каждого из режимов, тем не менее у больных из второй группы гематологическая токсичность была более выражена: кумулятивный риск развития нейтропении в группе больных, получавших винбластин, составил 84 %, что более чем

в 2 раза превысило аналогичный показатель в первой группе. В связи с выраженной гематологической токсичностью проводилась редукция дозы винбластина: медиана дозы составила 4 мг/м² [18].

Таким образом, не установлено преимуществ ни одной из стратегий лечения АККЛ. Несмотря на достигнутые относительно удовлетворительные показатели ОВ и БСВ, вне зависимости от используемой программы терапии, рецидив заболевания развивается у 25–30 % больных в первый год после окончания лечения.

В исследовании «ANHL12P1», проведенном группой COG в период с 2013 по 2017 г., были оценены эффективность и переносимость брентуксимаба ведотина и кризотиниба в рамках первой линии терапии АККЛ. Брентуксимаб ведотин — конъюгат моноклонального антитела к антигену CD30 и антимитотического агента — монометил ауристатина Е. Ранее было описано его применение у педиатрических больных с рефрактерным течением АККЛ / рецидивами заболевания. F. Locatelli и соавт. [19] описали применение брентуксимаба ведотина в монорежиме у 17 больных с рефрактерной или рецидивной формой АККЛ. Общая частота ответа на терапию составила 53 %: полный ответ был отмечен в 41 %, частичный — в 12 % случаев.

В исследовании «ANHL12P1» брентуксимаб ведотин был впервые использован в лечении АККЛ в составе первой линии терапии. Схема лечения включала проведение предфазы и 6 курсов ХТ (по схеме, аналогичной программе «ALCL99») с введением брентуксимаба ведотина на +1 сутки. Расчетная доза составила 1,8 мг/кг (максимум 180 мг) с возможностью редукции в случае развития токсичности. У 14 из 68 больных был выявлен рецидив. В 79 % случаев рецидив был диагностирован в течение 10 мес. от начала лечения. 2-летняя БСВ составила 79,1 %, 2-летняя ОВ — 97,0 % [20]. Во второй ветви протокола «ANHL12P1» у 66 больных с распространенными стадиями АККЛ в рамках первой линии терапии был использован ингибитор ALK I поколения кризотиниб (в составе блоков ХТ). 2-летняя БСВ была 76,8 %, 2-летняя ОВ — 95,2 %. У 15 больных развился рецидив (с медианой 7,4 мес. от момента установления диагноза) [21].

Попытки интенсификации терапии первой линии у больных АККЛ за счет включения трансплантации аутологичных/аллогенных гемопоэтических стволовых клеток не показали преимуществ в выживаемости, поэтому современные протоколы терапии АККЛ у детей не включают трансплантационные опции и ориентированы на противоопухолевые эффекты цитостатических и таргетных препаратов.

В связи с доказанным прогностически неблагоприятным значением экспрессии Т-клеточных маркеров при АККЛ был разработан протокол «АККЛ НИИ ДОиГ 2003», который учитывал не только прогности-

ческую группу риска, но и иммунофенотипические характеристики опухолевого субстрата.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности лечения детей, больных АККЛ, по протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» и сравнение ее с результатами лечения по протоколу «NHL-BFM 95».

Материалы и методы

С 2000 по 2023 г. в многоцентровое ретроспективно-проспективное исследование включены 100 больных с впервые установленным диагнозом АККЛ, получавших терапию в условиях отделений онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов № 1 и 2) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, городских и региональных детских клиник г. Казани, Йошкар-Олы, Донецка, Баку (Азербайджан). 52 больных получали лечение согласно протоколу «NHL-BFM 95», а 48 больных — протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003».

Показатели ОВ, БСВ, безрецидивной выживаемости (БРВ) рассчитывались на 01.09.2023 г.

Диагноз АККЛ был установлен на основании данных гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического методов исследования в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения [3]. Стадирование больных проводили согласно S. Murphy [22], определение группы риска — в соответствии с критериями группы BFM [23]. Были выделены следующие группы риска: стандартная, к которой относили больных с полностью резецированной опухолью и I–II стадиями заболевания; средняя — больных с нерезецированной опухолью и I–III стадиями заболевания; высокая группа риска — больных с множественными поражениями кожи, костей и легких и/или IV стадией заболевания.

Программа лечения. На первом этапе больным из средней и высокой групп риска проводили циторедуктивную фазу: циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно капельно за 1 ч 1–2-й дни; дексаметазон 5 мг/м² 1–2-й дни, 10 мг/м² 3–5-й дни, интратекальное введение метотрексата, цитарабина, преднизолона в 1-й день в возрастных дозировках (табл. 1). Больным группы стандартного риска циторедуктивную фазу не проводили.

При выявлении Т-клеточных маркеров на опухолевых клетках лечение включало высокоинтенсивные блоки, аналогичные таковым, используемым на этапе консолидации в терапии ОЛЛ группы высокого риска. В случае отсутствия экспрессии Т-клеточных маркеров проводили стандартную блокковую терапию, аналогичную протоколу «NHL-BFM 95». После завершения блоков больные получали винбластин 6 мг/м² (максимальная разовая доза 10 мг) 1 раз в 3 недели в течение 6 месяцев.

Таблица 1. Дозы химиопрепаратов при интратекальном введении в зависимости от возраста больного
Table 1. Doses of chemotherapy drugs with intrathecal administration depending on the age of the patient

Возраст Age	Метотрексат Methotrexate	Цитарабин Cytarabine	Преднизолон Prednisone
Дети в возрасте до 1 года Children under the age of 1 year	6 мг / mg	16 мг / mg	4 мг / mg
От 1 до 2 лет From 1 to 2 years	8 мг / mg	20 мг / mg	6 мг / mg
От 2 до 3 лет From 2 to 3 years	10 мг / mg	26 мг / mg	8 мг / mg
3 года и старше 3 years and older	12 мг / mg	30 мг / mg	10 мг / mg

Программа лечения для больных с АККЛ и отсутствием Т-клеточных маркеров

Программа лечения детей I группы риска состояла из 3 блоков (чередование Ia-Ib-Ia), проводимых с интервалом 2 недели. Больные II группы риска получали 6 блоков ХТ (Ia-Ib-Ia-Ib-Ia-Ib), проводимых с интервалом 2 недели.

Блок Ia:

Дексаметазон 10 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг);

Ифосфамид 800 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа на фоне месны (400 мг/м² внутривенно 3 раза в 0, +4, +8 часов от начала инфузии ифосфамида), 1–5-й дни;

Этопозид 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 4–5 дни, 2 введения с интервалом 24 ч;

Цитарабин 150 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа, 4–5-й дни, 4 введения с интервалом 12 ч;

Метотрексат 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 часов, 1-й день;

Лейковорин (фолинат кальция) 15 мг/м² внутривенно через 42, 48 и 54 ч от начала введения метотрексата;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Блок Ib:

Дексаметазон 10 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг);

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа на фоне месны (70 мг/м² внутривенно 3 раза в 0, +4, +8 часов от начала инфузии циклофосфамида), 1–5-й день;

Доксорубицин 25 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа, 4–5-й дни, 2 введения с интервалом 24 часа;

Метотрексат 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 часов, 1-й день;

Лейковорин (фолинат кальция) 15 мг/м² внутривенно через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Программа лечения детей с АККЛ III группы риска включала аналогичные указанным выше блоки с уве-

личением дозы метотрексата до 5000 мг/м² (внутривенно капельно в течение 24 часов, лейковорин 30 мг/м² внутривенно через 42 ч от начала введения метотрексата и в дозе 15 мг/м² внутривенно через 48 и 52 ч от начала введения метотрексата), а также 2 блока с использованием цитарабина в высоких дозах (3а-3б-3с-3а-3б-3с) по следующей схеме:

Блок 3с:

Дексаметазон 20 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг);

Цитарабин 3000 мг/м² внутривенно капельно в течение 3 часов, 1–2-й дни, 4 введения с интервалом 12 часов;

Этопозид 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 3–5-й дни, 5 введений с интервалом 12 часов;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Программа лечения больных с экспрессией Т-клеточных маркеров отличалась использованием в составе блоков цитарабина в высоких дозах (2000 мг/м²), а также включением в каждый блок L-аспарагиназы из расчета 10 000 МЕ/м², в случае непереносимости — пегилированной формы препарата из расчета 1000 МЕ/м², у больных с площадью поверхности тела менее 0,6 м² — из расчета 82,5 МЕ/кг).

Программа лечения детей I группы риска состояла из 3 блоков (чередование Ia, Ib, Ia), проводимых с интервалом 2 недели. Больные II группы риска получали 6 блоков ХТ (Ia-Ib-Ia-Ib-Ia-Ib), проводимых с интервалом 2 недели.

Блок Ia:

Дексаметазон 10 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно, в 1-й и 6-й дни (максимальная разовая доза 10 мг);

Метотрексат 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 часов, 1-й день;

Лейковорин (фолинат кальция) 15 мг/м² внутривенно струйно через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата;

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа на фоне месны (70 мг/м² внутривенно 3 раза на 0, +4, +8 часов от начала инфузии циклофосфамида),

2–4-й день, всего 5 введений с интервалом 12 часов. Первое введение через 12 ч от окончания инфузии метотрексата;

Цитарабин 2000 мг/м² внутривенно капельно в течение 3 часов, 5-й день, всего 2 введения с интервалом 12 часов;

Л-аспарагиназа 10 000 МЕ/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 6-й день;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Блок I6:

Дексаметазон 10 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно в 1 и 6 дни (максимальная разовая доза 10 мг);

Ифосфамид 800 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа на фоне месны (300 мг/м² внутривенно 3 раза на 0, +4, +8 часов от начала инфузии ифосфамида), 2–4-й день, всего 5 введений с интервалом 12 часов. Первое введение через 12 часов от окончания инфузии метотрексата;

Даунорубин 30 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 ч, 5-й день;

Метотрексат 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 часов, 1-й день;

Лейковорин (фолинат кальция) 15 мг/м² внутривенно струйно через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата;

Л-аспарагиназа 10 000 МЕ/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 6-й день;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Программа лечения детей III группы риска включала аналогичные указанным выше блоки с увеличением дозы метотрексата до 5000 мг/м² (внутривенно капельно в течение 24 часов, лейковорин 30 мг/м² внутривенно через 42 часа от начала введения метотрексата и в дозе 15 мг/м² внутривенно через 48 и 52 часа от начала введения метотрексата), а также 2 блока с использованием цитарабина в высоких дозах (IIIa-IIIб-IIIс-IIIа-IIIб-IIIс) по следующей схеме:

Блок IIIс:

Дексаметазон 20 мг/м² перорально, 1–5-й дни;

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг);

Цитарабин 3000 мг/м² внутривенно капельно в течение 3 часов, 1–2-й дни, 4 введения с интервалом 12 часов;

Этопозид 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 3–5-й дни, 5 введений с интервалом 12 часов;

Л-аспарагиназа 10 000 МЕ/м² внутривенно капельно в течение 2 часов, 6-й день;

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) интратекально, 1-й день (табл. 1).

Протокол «АККЛ НИИ ДООГ 2003» не предполагал проведение трансплантации аутологичных/аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных с впервые диагностированной АККЛ.

Общая схема протокола представлена на рисунке 1.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили путем построения таблиц сопряженности по критерию Пирсона. Оценку выживаемости выполняли

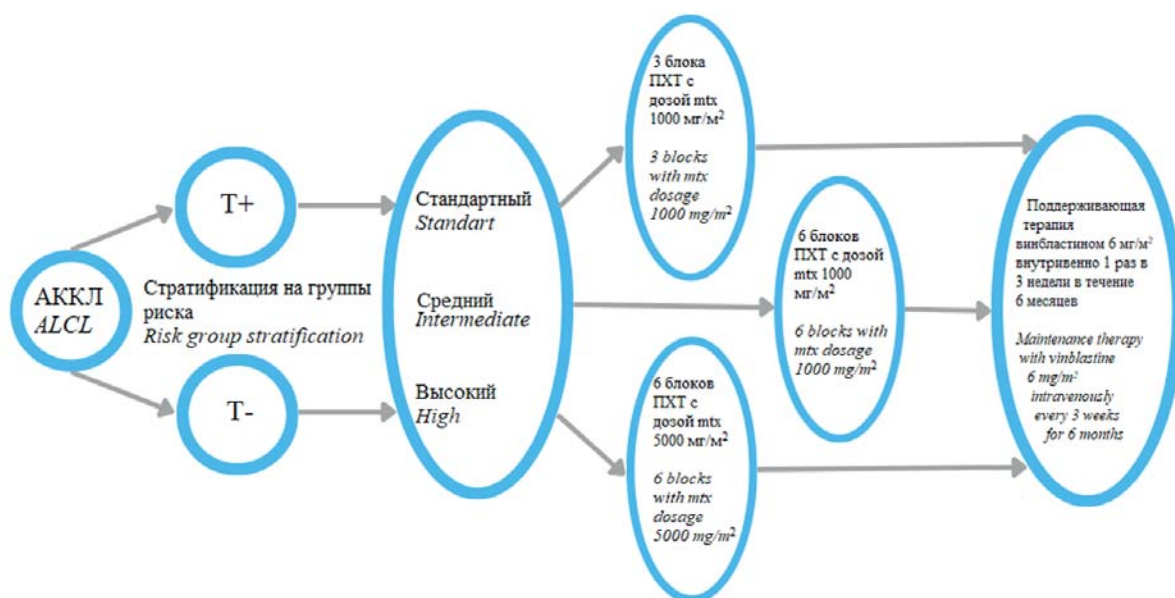


Рисунок 1. Общая схема протокола «АККЛ НИИ ДООГ 2003»

Примечание: при обнаружении Т-клеточных маркеров больные получают лечение с включением блоковых режимов, аналогичных таковым, применяемым у больных ОЛЛ группы высокого риска. При отсутствии экспрессии Т-клеточных маркеров блоковая терапия была аналогична таковой, используемой в протоколе «NHL-BFM 95».

Figure 1. Scheme of protocol ALCL NII DOIG 2003

Note: in case of detection T-cell markers, patients receive treatment with the inclusion of block modes similar to those used in high-risk ALL patients. If expression of T-cell markers was not confirmed, block therapy was similar to that used in the NHL-BFM 95 protocol.

с помощью построения кривых выживаемости по методу Каплана — Майера. При построении кривой ОБ продолжительность жизни рассчитывали от момента начала лечения до смерти больного или последней даты контакта с ним, БРВ — от момента достижения ремиссии до констатации рецидива, БСВ — от начала лечения до момента наступления события (прогрессирование, рецидив, смерть по любой причине, в том числе на этапе индукции). Сравнение кривых выживаемости между группами проводили с использованием лог-рангового теста. Разницу между кривыми считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе клинических характеристик больных в зависимости от используемого протокола лечения оказалось, что по возрасту, полу, стадиям, больные были сопоставимы (табл. 2).

Десятилетняя ОБ больных, получавших лечение согласно протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003», состави-

ла $95,3 \pm 3,3 \%$, согласно протоколу «NHL-BFM 95» — $82,0 \pm 5,4 \%$ ($p = 0,037$) (рис. 2).

Десятилетняя БСВ у больных, получавших лечение по протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003», оказалась выше, чем в группе больных, терапию которым проводили по протоколу «NHL-BFM 95», — $95,3 \pm 3,3$ и $68,6 \pm 6,5 \%$ ($p = 0,001$) соответственно (рис. 3).

Десятилетняя БРВ больных АККЛ, получавших лечение согласно протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003», составила $97,3 \pm 2,7 \%$, по протоколу «NHL-BFM 95» — $74,4 \pm 6,4 \%$ ($p = 0,003$) (рис. 4).

Структура событий ($n = 2$), выявленных у больных, получавших лечение по дифференцированному, иммунооориентированному протоколу, представлена 1 (2,1 %) рефрактерным течением заболевания и 1 (2,1 %) рецидивом. Использование ХТ второй и последующих линий не привело к достижению ремиссии. Оба больных умерли. В обоих случаях на поверхности опухолевых клеток была подтверждена экспрессия Т-клеточных маркеров. Частота рецидивов оказалась

Таблица 2. Сравнительные характеристики больных АККЛ в зависимости от протокола лечения

Table 2. Comparative characteristics of patients with ALCL depending on the treatment protocol

Признак Parameter	Протокол / Protocol	
	NHL-BFM 95	АККЛ НИИ ДОиГ 2003 ALCL NII DOIG 2003
Число больных / Number of patients	52	48
Возраст (медиана) / Age (median)	11	11
Мальчики : девочки / Boys: girls	1.6 : 1	1.36 : 1
I стадия / Stage I	0	3 (6.2 %)
II стадия / Stage II	8 (15.3 %)	10 (20.8 %)
III стадия / Stage III	26 (50 %)	22 (45.8 %)
IV стадия / Stage IV	18 (34 %)	13 (27 %)

Примечание: анализируемые группы больных сопоставимы по числу, возрасту, полу, стадиям АККЛ.

Note: the analyzed groups of patients are comparable in number, age, gender, stages of ALCL.

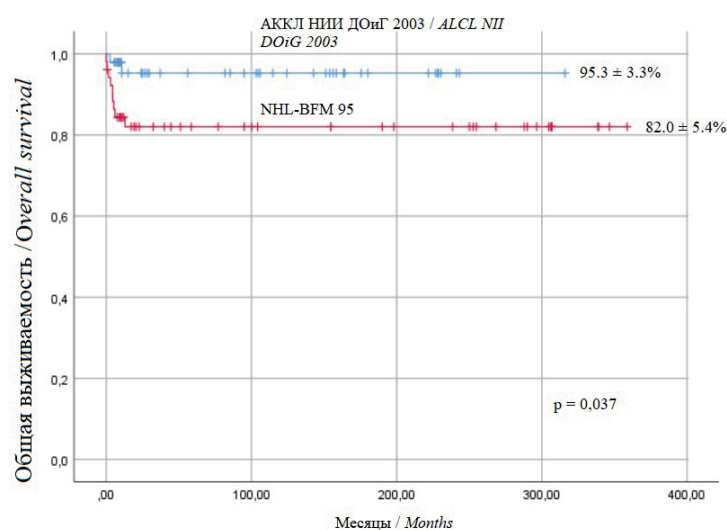


Рисунок 2. ОБ больных АККЛ при лечении по протоколам «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» и «NHL-BFM 95»

Figure 2. Overall survival of patients with ALCL treated according to the ALCL NII DOIG 2003 and NHL-BFM 95 protocols

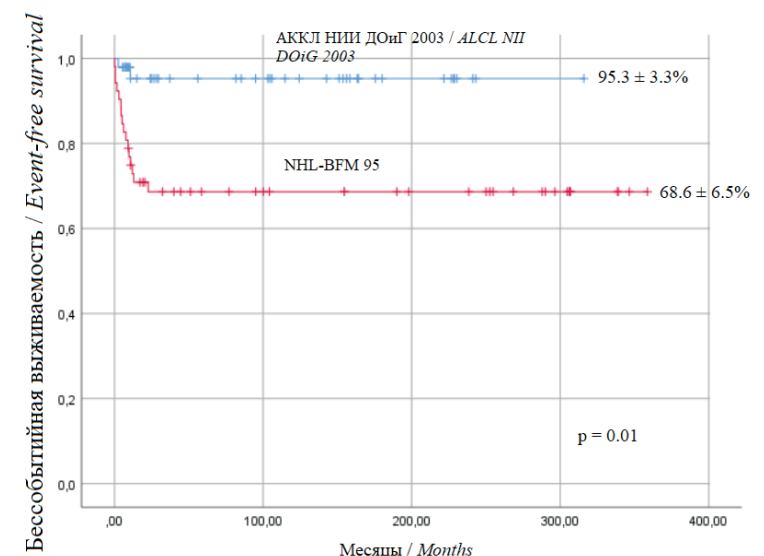


Рисунок 3. БСВ больных АККЛ при лечении по протоколам «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» и «NHL-BFM 95»

Figure 3. Event-free survival of patients with ALCL treated according to the ALCL NII DOIG 2003 and NHL-BFM 95 protocols

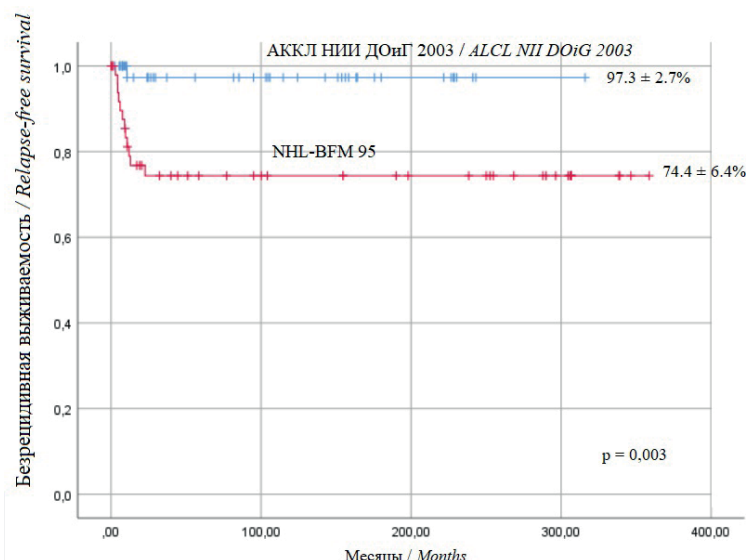


Рисунок 4. БРВ больных АККЛ при лечении по протоколам «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» и NHL-BFM 95

Figure 4. Relapse-free survival of patients with ALCL treated according to the ALCL NII DOIG 2003 and NHL-BFM 95 protocols

существенно выше при лечении больных по протоколу «NHL-BFM 95» — 12 (23,1 %), тогда как при проведении терапии в соответствии с протоколом «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» — 1 (2,1 %) ($p < 0,05$).

Обсуждение

АККЛ является высокоагрессивным вариантом НХЛ, составляющим от 10 до 15 % среди всех НХЛ у детей. АККЛ характеризуется клинической, морфологической и иммунологической гетерогенностью, вариабельной экспрессией Т-клеточных маркеров [1, 2, 10]. Исследовательскими группами во главе с Т. Muzzafar [9] и соавт., Д. Abramov и соавт. [11], было подтверждено прогностически неблагоприятное значение экспрессии CD8, CD3 клетками опухоли.

Литература / References

1. Kaseb H., Mukkamalla S.K.R., Rajasurya V. Anaplastic Large Cell Lymphoma. [Updated 2023 Jan 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537150>
2. Zhang X.R., Chien P.N., Nam S.Y., Heo C.Y. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(7): 1650. DOI: 10.3390/cancers14071650.
3. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
4. Sibon D., Fournier M., Brière J., et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol*. 2012; 30(32): 3939–46. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.2345.
5. Montes-Mojarro I.A., Steinhilber J., Bonzheim I., et al. The Pathological Spectrum of Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Cancers (Basel)*. 2018; 10(4): 107. DOI: 10.3390/cancers10040107.

Согласно данным литературы [15, 17, 18, 24], применяют различные подходы к терапии АККЛ: как интенсивные блоковые схемы, так и программы, аналогичные используемым в лечении ОЛЛ. Несмотря на отличия в длительности терапии, используемых химиопрепаратах, не было выявлено преимуществ того или иного метода лечения. Показатели ОВ и БСВ достигали 75–80 % вне зависимости от выбранной тактики терапии. При анализе литературных данных в медицинской базе PubMed не было найдено исследований, в которых лечение АККЛ проводилось с учетом экспрессии Т-клеточных маркеров.

С учетом знаний о факторах неблагоприятного прогноза у больных АККЛ был разработан протокол «АККЛ НИИ ДОиГ 2003», который учитывал не только стадию и группу риска, но и иммунофенотипические особенности опухоли. При проведении данного протокола 10-летняя ОВ составила $95,3 \pm 3,3$ %, тогда как при лечении по протоколу «NHL-BFM 95» — $82,0 \pm 5,4$ % ($p = 0,037$), 10-летняя БСВ — $95,3 \pm 3,3$ и $68,6 \pm 6,5$ % ($p = 0,001$) соответственно, 10-летняя БРВ — $97,3 \pm 2,7$ и $74,4 \pm 6,4$ % ($p = 0,003$) соответственно. С учетом длительного периода наблюдения полученные результаты подтверждают необходимость иммуноориентированного подхода к терапии АККЛ.

Таким образом, полученные результаты лечения детей с АККЛ по дифференцированному, иммуноориентированному протоколу «АККЛ НИИ ДОиГ 2003» достоверно лучше, чем результаты лечения с использованием протокола «NHL-BFM 95». Показана высокая эффективность терапии АККЛ, учитывающей иммунофенотипические характеристики опухоли. Длительный период наблюдения за больными позволяет рекомендовать иммуноориентированный протокол лечения АККЛ в профильных онкогематологических отделениях.

6. Huang H. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Receptor Tyrosine Kinase: A Catalytic Receptor with Many Faces. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(11): 3448. DOI: 10.3390/ijms19113448.
7. Turner S.D., Lamant L., Kenner L., Brugières L. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. *Br J Haematol*. 2016; 173(4): 560–72. DOI: 10.1111/bjh.13958.
8. 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.
9. Muzzafar T., Wei E.X., Lin P., et al. Flow cytometric immunophenotyping of anaplastic large cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133(1): 49–56. DOI: 10.5858/133.1.49.
10. Hapgood G., Savage K.J. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2015; 126(1): 17–25. DOI: 10.1182/blood-2014-10-567461.
11. Abramov D., Oschlies I., Zimmermann M., et al. Expression of CD8 is associated with non-common type morphology and outcome in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica*. 2013; 98(10): 1547–53. DOI: 10.3324/haematol.2013.085837.

12. Mussolin L., Le Deley M.C., 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.
13. 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.
14. Han J.Y., Suh J.K., Lee S.W., 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.
15. 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.
16. Le Deley M.C., Rosolen A., Williams D.M., et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(25): 3987–93. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5999.
17. Laver J.H., Kravka J.M., Hutchison R.E., 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.
18. Alexander S., Kravka J.M., Weitzman S., et al. Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(12): 2236–42. DOI: 10.1002/pbc.25187.
19. 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.
20. Lowe E.J., Reilly A.F., Lim M.S., 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.
21. Lowe E.J., Reilly A.F., Lim M.S., et al. Crizotinib in Combination With Chemotherapy for Pediatric Patients With ALK+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma: The Results of Children's Oncology Group Trial ANHL12P1. *J Clin Oncol*. 2023; 41(11): 2043–53. DOI: 10.1200/JCO.22.00272.
22. Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*. 1980; 7(3): 332–9.
23. Müller J., Csóka M., Jakab Z., et al. Treatment of pediatric non-Hodgkin lymphoma in Hungary: 15 years' experience with NHL-BFM 90 and 95 protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(3): 633–5.
24. Prokoph N., Larose H., Lim M.S., 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.

Информация об авторах

Волкова Анастасия Сергеевна, детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

Валиев Тимур Теймуразович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Батманова Наталья Андреевна, кандидат медицинских наук, детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: batmanova_nataly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Information about the authors

Anastasiya S. Volkova, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

Timur T. Valiev*, Dr. 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, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Natalia A. Batmanova, Cand. Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: batmanova_nataly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Юлдашева Светлана Александровна, заведующая отделением детской онкологии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики,
e-mail: oogdinvh@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-2560>

Гордеева Зинаида Семеновна, детский онколог, заместитель главного врача по медицинской части Йошкар-Олинской детской городской больницы им. Л.И. Соколовой,
e-mail: dgb@mari-el.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2116-2087>

Сабанцев Степан Леонидович, гематолог, детский онколог, заведующий детским онкогематологическим отделением Йошкар-Олинской детской городской больницы им. Л.И. Соколовой,
e-mail: sabantsevdgb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0269-8011>

Алескерова Гюнель Алик кызы, кандидат медицинских наук, заведующая детским отделением химиотерапии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан,
e-mail: aleskerova@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3323-3666>

Осипова Ильсия Вагизовна, главный внештатный детский онколог-гематолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующая отделением онкологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»,
e-mail: ivos29@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.10.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Svetlana N. Yuldasheva, Head of the Pediatric Oncology Department at Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Ministry of Health of the Donetsk People's Republic,
e-mail: oogdinvh@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-2560>

Zinaida S. Gordeeva, Pediatric Oncologist, Deputy Chief Medical Officer of the Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova,
e-mail: dgb@mari-el.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2116-2087>

Stepan L. Sabantsev, Hematologist, Pediatric Oncologist, Head of the Pediatric Oncohematology Department of the Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova,
e-mail: sabantsevdgb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0269-8011>

Gunel A. Aleskerova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pediatric Chemotherapy Department of the National Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan,
e-mail: aleskerova@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3323-3666>

Ilsia V. Osipova, Chief Freelance Specialist in Pediatric Oncology of Ministry of Health of Republic of Tatarstan; Head of the Department of Oncology of Republican Pediatric Clinical Hospital of Ministry of Health of Republic of Tatarstan,
e-mail: ivos29@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

Svetlana R. Varfolomeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia,
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

*** Corresponding author**

Received 10 Oct 2023

Accepted 20 Dec 2023