

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛИМФОМ ИЗ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ ПО ПРОТОКОЛАМ «ALL IC-BFM 2002/2009» В РАМКАХ МОНОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Павлова Т.Ю.*, Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р.

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Программы терапии острого лимфобластного лейкоза, разработанные группой BFM (Berlin-Frankfurt-Munster), используют для лечения лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц (ЛБЛ), они являются одним из наиболее эффективных методов лечения.

Цель: оценить результаты лечения ЛБЛ у детей по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009» в рамках клинического исследования одного центра.

Материалы и методы. С 2002 по 2022 г. в ретроспективно-проспективное исследование включено 70 больных в возрасте от 2 до 17 лет с впервые установленным диагнозом ЛБЛ, медиана возраста составила 9,4 года, из них 43 больных мужского пола и 27 — женского. ЛБЛ из Т-клеток-предшественниц (Т-ЛБЛ) диагностирована у 61 (87%) больного, В-ЛБЛ — у 9 (13%). В группу среднего риска вошли 59 (84,3%) больных, высокого риска — 11 (15,7%). Не было больных, соответствовавших критериям для группы стандартного риска.

Результаты. Десятилетняя общая выживаемость (ОВ) в группе больных, получивших лечение по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009», составила $95,4 \pm 2,6\%$; 10-летняя безрецидивная выживаемость — $91,9 \pm 4,9\%$; 10-летняя бессобытийная выживаемость — $86,7 \pm 5,6\%$. При анализе показателей выживаемости в зависимости от прогностической группы риска оказалось, что 10-летняя ОВ для больных группы среднего риска составила $96,6 \pm 2,6\%$, а для больных группы высокого риска — $90,9 \pm 8,7\%$.

Выводы. Результаты подтверждают высокую эффективность протоколов «ALL IC-BFM 2002/2009» в лечении ЛБЛ.

Ключевые слова: лимфобластные лимфомы, дети, подростки, терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р. Результаты лечения лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009» в рамках моноцентрового клинического исследования. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):140–152. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-140-152>

TREATMENT RESULTS OF LYMPHOBLASTIC LYMPHOMAS FROM PROGENITOR CELLS ACCORDING TO ALL IC-BFM 2002/2009 PROTOCOLS: MONOCENTER CLINICAL TRIAL

Pavlova T.Yu.*, Valiev T.T., Varfolomeeva S.R.

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russian Federation

ABSTRACT

Abstract

Introduction. The acute lymphoblastic leukemia (ALL) therapy programs developed by the BFM group (Berlin-Frankfurt-Munster) are used to treat lymphoblastic lymphomas from precursor cells (LBL) and are the most effective treatment methods in the world.

Aim. To assess the treatment results of LBL in children according to the ALL IC-BFM 2002/2009 protocols in a clinical trial of a single center.

Materials and methods. From 2002 to 2022 a retrospective and prospective study included 70 patients aged 2 to 17 years with newly diagnosed LBL, with a median age of 9.4 years. There were 1.5 times more male patients than female (43:27). LBL from T-cells progenitor (T-LBL) was diagnosed in 61 patients (87%), and LBL from B-cells progenitor (B-LBL) — in 9 (13%). 59 (84.3%) patients were included in the intermediate risk (IR) group and 11 (15.7%) patients — in high-risk (HR) group. There were no patients in the study cohort who met the criteria of the standard risk group (SR).

Results. The 10-year OS in the group of patients treated according to the ALL IC-BFM 2002/2009 protocols was $95.4 \pm 2.6\%$; the 10-year RFS — $91.9 \pm 4.9\%$; the 10-year EFS — $86.7 \pm 5.6\%$. When analyzing survival rates depending on the prognostic risk group, the 10-year OS for patients of the intermediate risk group was $96.6 \pm 2.6\%$, and for patients of the high-risk group — $90.9 \pm 8.7\%$.

Conclusions. The obtained results confirm the high effectiveness of the ALL IC-BFM 2002/2009 protocols in the treatment of LBL.

Keywords: lymphoblastic lymphomas, children, adolescents, therapy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Pavlova T.Yu., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R. Treatment results of lymphoblastic lymphomas from progenitor cells according to ALL IC-BFM 2002/2009 protocols: monocenter clinical trial. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):140–152 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-140-152>

Введение

По мере расширения представлений о клинических, иммунологических и молекулярно-биологических особенностях лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц (ЛБЛ) стало понятно, что описанный в 1916 г. С. Sternberg «медиастинальный лейкосаркоматоз» был ни чем иным, как ЛБЛ [1]. Лишь спустя десятилетия, в 1975 г., М. Varcos и R. Lukes [2] ввели термин «лимфобластная лимфома» из-за морфологического сходства опухолевого субстрата с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). ЛБЛ являются вторым по распространенности вариантом неходжкинских лимфом

(НХЛ) у детей и подростков, на долю которой приходится 25–35% всех случаев НХЛ. В 80–85% случаев — это лимфомы Т-лимфобластного происхождения (Т-ЛБЛ), в 15–20% — В-лимфобластного (В-ЛБЛ); бифенотипические ЛБЛ встречаются очень редко [3, 4].

С использованием современных программ терапии безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) детей и подростков с ЛБЛ превышает 80% [5, 6]. Однако показатели ОВ больных с рецидивирующим или рефрактерным течением ЛБЛ остаются невысокими — менее 10% [7].

Несмотря на имеющиеся данные о цитогенетических и молекулярно-биологических различиях между ОЛЛ и ЛБЛ из клеток-предшественниц, эти заболевания морфо-иммунологически представляют собой однородную опухоль, а основным дифференциально-диагностическим критерием является степень вовлеченности костного мозга в опухолевый процесс [8]. При обнаружении в костном мозге более 25 % бластных клеток устанавливают диагноз ОЛЛ, а менее 25 % — ЛБЛ [8]. Для определения распространенности опухолевого процесса используют систему стадирования по S.V. Murphy [9]. В 2015 г. была введена пересмотренная система классификации — международная педиатрическая система стадирования неходжкинских лимфом (IPNHLSS), которая позволяет более точно оценить экстранодальную диссеминацию при помощи передовых методов диагностики и визуализации, включая позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией (КТ) и определением минимальной диссеминированной болезни (МДБ) при инициальном поражении костного мозга [9].

На сегодняшний день стандартом терапии ЛБЛ независимо от иммунологического варианта считаются протоколы лечения ОЛЛ с включением методов визуализации для оценки размеров и метаболических характеристик опухоли. Учитывая большую распространенность ЛБЛ из Т-клеточных предшественников по сравнению с В-клеточными (80 % против 20 %), в последние годы опубликовано значительное количество работ, в которых были проанализированы иммунофенотипические характеристики и профили экспрессии генов при Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ. Показано, что Т-ЛБЛ возникает из лимфоидных клеток более поздних этапов дифференцировки (чаще кортикальных тимоцитов), что объясняет высокую частоту поражения средостения при Т-ЛБЛ. Большинство цитогенетических аномалий, о которых сообщается при Т-ОЛЛ, также наблюдаются и у больных Т-ЛБЛ [10, 11], но выделены и специфические молекулярно-биологические особенности, подтверждающие, что Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ — это молекулярно-биологически различные заболевания. При Т-ЛБЛ наблюдается гиперэкспрессия *SIP1* и *ICAM1* по сравнению с Т-ОЛЛ. Данная особенность предопределяет отсутствие тотальной бластной метаплазии костного мозга при Т-ЛБЛ [12].

Частота встречаемости В-ЛБЛ существенно меньше, чем Т-ЛБЛ, что ограничивает проведение исследований, позволяющих выявить молекулярно-биологические различия В-ЛБЛ и В-ОЛЛ. Исследование J. A. Meyer и соавт. [13], проведенное в 2017 г., в настоящее время является наиболее крупным, несмотря на то что включает данные всего о 23 больных В-ЛБЛ. В рамках данной работы выполнен молекулярно-генетический анализ опухолевых образцов больных В-ЛБЛ, включенных в педиатри-

ческие исследовательские протоколы «COG A5971» и «AALL0932». Авторы применили технологию молекулярно-инверсионных зондов для оценки изменений числа копий генов. Делеции *CDKN2A/B* наблюдались в 26 % случаев В-ЛБЛ и в 20 % случаев В-ОЛЛ. Частота делеций генов *IKZF1* и *PAX5*, связанных В-клеточным лимфопозом, была практически одинаковой. Однако делеции *ETV6* и *EBF1* встречались реже при В-ЛБЛ, в отличие от В-ОЛЛ. Несмотря на гиперплоидный кариотип, обнаруженный в 48 % образцов В-ЛБЛ, ни в одном случае не выявлены тройные трисомии хромосом 4, 10 и 17, характерные для В-ОЛЛ. Кроме того, делеции ламбда-цепей иммуноглобулинов (маркер нормальной перестройки легких цепей) присутствовали в 22 % случаев В-ЛБЛ и только в 1 % образцов В-ОЛЛ, что косвенно позволяет объяснить опухолевую трансформацию В-клеток при В-ЛБЛ на более зрелых этапах В-клеточного лимфопоза [13].

Перестройки с участием гена *KMT2A* (ранее *MLL*) не были идентифицированы при В-ЛБЛ, в отличие от В-ОЛЛ. Учитывая, что данная мутация сопряжена с гиперлейкоцитозом, она не встречается при ЛБЛ. BCR-ABL1 подобный фенотип, обнаруженный у 10 % детей с В-ОЛЛ и 30 % взрослых, не был описан при В-ЛБЛ [14]. В исследовании V. Knez и соавт. [15] кариотип опухолевых клеток при ЛБЛ определяли с помощью стандартного цитогенетического анализа. Панель для всех ЛБЛ включала следующие мутации: *t* (9;22) (q34.1; q11.2)/*BCR-ABL1*, *t* (v;11q23.3)/*KMT2A* (*MLL*), *t* (12;21) (p13.2; q22.1)/*ETV6-RUNX1*, *t* (1;19) (q23; p13.3)/*TCF3-PBX1* и исследование гипердиплоидии. Анализ был проведен с использованием флуоресцентной гибридизации *in situ* и/или полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Выявленные аберрации у 15 больных В-ЛБЛ включали: *KMT2A*-перестройки ($n = 4$), транслокацию *IgH-MYC* ($n = 1$), слияния *ETV6-RUNX1* ($n = 2$), внутривитомную амплификацию хромосомы 21 (*iAMP21*) ($n = 1$) и слияние *CCND3-ETV6* ($n = 1$). Кроме того, кариотипирование показало увеличение 21-й хромосомы у одного больного и (субклональный) гипердиплоидный кариотип у 6 больных [15].

Еще одной особенностью ОЛЛ является его частое возникновение у детей с синдромом Дауна, тогда как случаев развития В-ЛБЛ у детей с синдромом Дауна не описано. Краткие сведения о цитогенетических характеристиках В-ОЛЛ и В-ЛБЛ представлены в таблице 1 [13, 15].

Ранние исследования показали, что применение интенсивных «блоковых» режимов химиотерапии, используемых для агрессивных вариантов зрелоклеточных НХЛ, без интратекальной терапии для профилактики поражения центральной нервной системы и поддерживающей терапии оказались неэффективными в терапии ЛБЛ. С середины 70-х гг. XX века для терапии ЛБЛ у детей и подростков использу-

Таблица 1. Цитогенетические и молекулярно-биологические особенности В-ОЛЛ и В-ЛБЛ [13, 15]
Table 1. Cytogenetic and molecular biological features of B-ALL and B-LBL [13, 15]

Генетические характеристики <i>Genetic characteristics</i>	В-ОЛЛ <i>B-ALL</i>	В-ЛБЛ <i>B-LBL</i>
Гипердиплоидия <i>Hyperdiploidy</i>	++	+
Транслокации гена BCR-ABL1 <i>Translocations of the BCR-ABL1 gene</i>	+	-
Перестройки с участием гена KMT2A <i>Rearrangements involving the gene KMT2A</i>	+	-
Делеции CDKN2A/B <i>CDKN2A/B deletions</i>	+	+
Делеции IKZF1 и PAX5 <i>IKZF1 and PAX5 deletions</i>	+	+
Делеции ETV6 и EBF1 <i>ETV6 and EBF1 deletions</i>	++	-
Делеции лямбда-цепей иммуноглобулинов (маркер нормальной перестройки легких цепей) <i>Deletions of lambda chains of immunoglobulins (a marker of normal light-chains rearrangements)</i>	-	+
Синдром Дауна <i>Down Syndrome</i>	+	-

Примечания: ++ часто встречается, + встречается, — не встречается.

Notes: ++ very common, + common, — not common.

ются ОЛЛ-подобные программы химиотерапии [16–21]. В настоящее время основными лекарственными препаратами являются: глюкокортикостероиды (дексаметазон и преднизолон), антрациклиновые антибиотики (даунорубин, доксорубин), антитаболиты (метотрексат, 6-меркаптопурин, цитарабин), L-аспарагиназа или PEG-аспарагиназа, эпиподофиллотоксины (этопозид), винка-алкалоиды (винкристин), алкилирующие средства (циклофосфамид) с обязательным использованием интратекальной терапии (метотрексат, преднизолон, цитарабин). Комбинация используемых препаратов для интратекальной терапии различается в зависимости от группы риска. Для больных группы высокого риска протокольная программа предполагает интенсифицированные схемы терапии, включая использование в высоких дозах метотрексата (5 г/м² разовая доза), цитарабина (2 г/м² разовая доза), этопозид (100 мг/м² разовая доза) [22].

В настоящее время протоколы лечения ЛБЛ основаны на режимах, рекомендованных группами США и NHL-BFM (Германия) [17, 23], и по своему дизайну напоминают программы лечения ОЛЛ, что позволяет достичь стойкой ремиссии у большинства больных ЛБЛ. Почти все разработанные впоследствии схемы лечения в Западной Европе использовали за основу один из этих первых протоколов.

Частота вовлечения ЦНС в опухолевый процесс при ЛБЛ составляет около 5 % [3]. Однако при отсутствии должной профилактики поражения ЦНС риск рецидивов с вовлечением ЦНС составляет от 42 до 100 % [22]. Комбинация системной химиотерапии в высоких

дозах и соответствующей интратекальной химиотерапии является адекватным методом лечения ЛБЛ. Согласно рекомендациям группы BFM [24], необходимо проводить профилактическую краниальную лучевую терапию для больных группы высокого риска с суммарной очаговой дозой (СОД), равной 12 Гр. Терапевтическая краниальная ЛТ показана больным с инициальным поражением ЦНС в дозе от 12 до 18 Гр (для больных в возрасте 1–2 года СОД = 12 Гр, для больных старше 2 лет СОД = 18 Гр) [24]. Результаты терапии ЛБЛ у детей и подростков по современным протоколам терапии приведены в таблице 2 [25].

BFM-ориентированные подходы к терапии показали наилучшие результаты БРВ (выше 80 %) [25, 27]. У взрослых больных Т-ЛБЛ 3-летняя БРВ составила 79 % [28].

На территории Российской Федерации для лечения ОЛЛ/ЛБЛ используют протоколы группы BFM. Если для больных ОЛЛ определены соотношения иммунологических вариантов с оценкой ОВ, бессобытийной выживаемости (БСВ) и БРВ, то для ЛБЛ эти данные весьма ограничены.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности лечения больных педиатрического профиля с ЛБЛ из клеток-предшественниц по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009».

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ 10-летней ОВ, БРВ и БСВ детей с ЛБЛ в различных группах риска, получавших лечение по протоколам «ALL IC-BFM

Таблица 2 Результаты лечения ЛБЛ у детей и подростков [25]
Table 2. The results of LBL treatment in children and adolescents [25]

Исследование <i>Trial</i>	Возраст медиана (разброс), годы <i>Age median (range), years</i>	Число больных <i>Patient number (n)</i>	Лечение <i>Treatment</i>	BCB <i>EFs</i> %
LMT81 [29]	9 (0,9–16)	84	LSA2-L2 (модификация) <i>LSA2-L2 modified</i>	75 ± 3
POG 8704 [30]	10 (5–15)	83	Ветвь протокола POG 8704 без L-Asp <i>POG 8704 protocol branch without L-Asp</i>	64 ± 6
		84	Ветвь протокола POG 8704 с L-Asp <i>POG 8704 Protocol branch with L-Asp</i>	78 ± 5
NHL-BFM90 [17]	9 (1–16)	105	ALL-BFM	90
CCCG-99/SCMC- T-NHL-2002/LBL-CHOF-2006 [31]	7,9	108	CHOP/COMP-like (CCCG-99)	56 ± 10
			Локальный клинический протокол (SCMC) <i>Local institution protocol (SCMC)</i>	63 ± 7
			Модифицированный NHL-BFM90 (CHOF) <i>Modified NHL-BFM90 (CHOF)</i>	69 ± 8
St. Jude 13 [32]	Не уточняется <i>Not reported</i>	41	Подобно Т-ОЛЛ <i>T-ALL-like</i>	83
EORTC58951 [33]	Не уточняется <i>Not reported</i>	37	Модифицированный NHL-BFM90 <i>Modified NHL-BFM90</i>	85
			Ветвь протокола с преднизолоном 60 мг/м ² <i>Protocol branch with prednisone 60 mg/m²</i>	89 ± 5
			Ветвь протокола с дексаметазоном 6 мг/м ² <i>Protocol branch with dexamethasone 6 mg/m²</i>	81 ± 6
AALL0434 [34]	1–31	299	COG-augmented	85 ± 2
			BFM ± неларабин <i>BFM ± nelarabine</i>	Стандартный риск <i>Standard risk</i> 87 ± 4
				Высокий риск (без неларабина) <i>High risk (without nelarabine)</i> 85 ± 5
				Высокий риск (с неларабином) <i>High risk (with nelarabine)</i> 85 ± 5
AALL1231 [35]	1–30	209	Модификация протокола BFM ± бортезомиб <i>Modified augmented BFM ± bortezomib</i>	С бортезомибом <i>With bortezomib</i> 86 ± 4
				Без бортезомиба <i>Without bortezomib</i> 77 ± 5

2002/2009». В исследование включены 70 больных отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, получавших терапию по международным протоколам группы BFM в период с 2002 по 2022 г. Проведены анализ результатов лечения ЛБЛ в зависимости от ответа на терапию индукции ремиссии и прогностической группы риска. Показатели ОВ рассчитывали от момента начала терапии до последнего контакта с больным на 30.09.2022, БРВ — от момента достижения ремиссии до констатации рецидива. Показатель БСВ рассчитывали от момента постановки диагноза до возникновения события (рецидива, прогрессирования, смерти от любых причин) или до даты последнего контакта с больным на 30.09.2022.

Диагноз ЛБЛ устанавливали на основании результатов морфологического и иммунофенотипического исследований опухолевого субстрата (биоптат опухоли — в 94,3% случаев, $n = 66$, плевральный выпот — в 5,7%, $n = 4$) в соответствии с критериями действующих классификаций опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2001, 2008, 2017 гг.) [36–38]. Распространенность опухолевого процесса оценивали на основании данных КТ/магнитной резонансной томографии ($n = 66$, 94,3%), реже — позитронно-эмиссионной КТ с 18F-ФДГ ($n = 4$; 5,7%). Законные представители больных подписывали информированное согласие на лечение по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009».

Средний возраст 70 больных, включенных в исследование, составил 9,4 года. Младшему больному было 2,7, старшему — 17,2 года. Мальчиков было в 1,5 раза больше, чем девочек (43:27). У 61 (87%) больного диагностирована Т-ЛБЛ, у 9 (13%) больных — В-ЛБЛ.

Особенностью протоколов «ALL IC-BFM 2002/2009» является риск-адаптированный подход, который определяется в зависимости от иммунологического варианта ЛБЛ и ответа на контрольный 33 день терапии индукции. Основным отличием между протоколами «ALL IC-BFM 2002» и «ALL IC-BFM 2009» явилось включение такого параметра, как оценка минимальной остаточной болезни для больных ОЛЛ. Что же касается больных ЛБЛ, то риск-стратифицирующие и терапевтические подходы остались одинаковыми. В настоящее время ведутся исследования по изучению выявления субмикроскопического поражения костного мозга или определения циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови при НХЛ — МДБ [27]. Однако при изучении МДБ у детей с НХЛ возникает ряд проблем. В отличие от больных ОЛЛ, для которых достоверно определены, одобрены и сертифицированы как проточно-цитометрические, так и молекулярные методы определения минимальной

болезни, способы детекции МДБ должны быть адаптированы для каждой морфоиммунологической подгруппы НХЛ, что требует длительной разработки и валидации различных диагностических методик с учетом характеристик клеточного субстрата НХЛ у детей.

Стратификацию по группам риска в протоколах «ALL IC-BFM 2002/2009» проводили по следующим критериям:

— группа среднего риска — полный ответ: исчезновение опухолевых очагов на 33 день терапии или сокращение опухолевого объема более 70%, санация костного мозга при его инициальном поражении;

— группа высокого риска: больные с неудовлетворительным ответом — сокращение опухолевого объема менее 70%, и/или отсутствие санации костного мозга при его инициальном поражении, и/или предшествовавшая непрограммная терапия после установления диагноза ЛБЛ.

Большинство больных относились к группе среднего риска, меньшая часть — к группе высокого риска (табл. 3).

У 54 (77,1%) из 70 больных отмечались диссеминированные стадии заболевания. Вовлечение в опухолевый процесс костного мозга было у 21 (30%) больного, случаев поражения ЦНС не было. В зависимости от ответа на 33-й день лечения происходила стратификация больных по группам риска (табл. 4).

Общий дизайн протоколов «ALL IC-BFM 2002/2009», по которым проводилась терапия для больных ЛБЛ, представлен на рисунке 1.

Программа лечения больных ЛБЛ включала проведение индукции ремиссии, состоявшей из двух фаз — протоколы IA и IB, этапа консолидации ремиссии (протокол «mM/M») с использованием высоких доз метотрексата (2 г/м² для В-ЛБЛ и 5 г/м² для Т-ЛБЛ для больных из группы среднего риска), высокодозные блоки HR № 6 (HR1 № 2, HR2 № 2, HR3 № 2) для больных из группы высокого риска, этап реиндукции — протокол II, поддерживающую терапию. Общая длительность лечения составила 104 недели [25]. В протоколе «ALL IC-BFM 2002» профилакти-

Таблица 3. Распределение больных по группам риска
Table 3. Distribution of patients by risk groups

Группа риска <i>Risk group</i>	Число больных <i>Number of patients</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>
Средняя <i>Intermediate</i>	59	84,3
Высокая <i>High</i>	11	15,7
Всего <i>Total</i>	70	100

Таблица 4. Распределение больных ЛБЛ по стадиям и группам риска
Table 4. Distribution of LBL patients by stages and risk group

Иммуновариант <i>Immunological variant</i>		Т-ЛБЛ/ <i>T-LBL</i>		В-ЛБЛ/ <i>B-LBL</i>	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Стадия <i>Stage</i>	I	-	-	2	22,2
	II	7	11,4	1	11,1
	III	35	57,3	3	33,3
	IV	19	31,14	3	33,3
Группа риска <i>Risk group</i>	средний риск <i>intermediate-risk</i>	51	83,6	8	88,9
	высокий риск <i>high-risk</i>	10	16,4	1	11,1

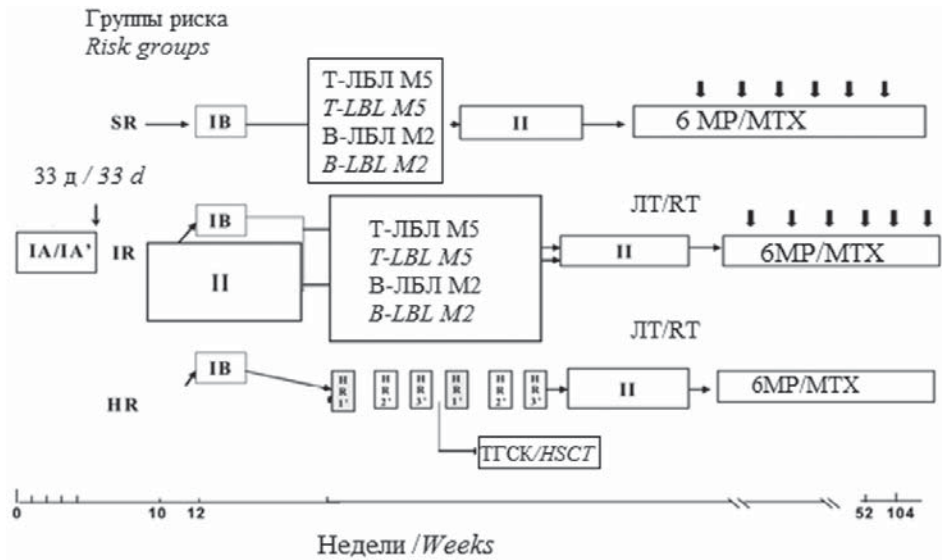


Рисунок 1. Общий дизайн протоколов «ALL IC-BFM 2002/2009» [24]
Примечание: IA — протокол IA, IB — протокол IB, II — протокол II, HR — «блоковая» химиотерапия, SR — стандартный риск, IR — средний риск, HR — высокий риск, M2 — метотрексат 2 г/м², MTX — метотрексат, M5 — метотрексат 5 г/м², ЛТ — лучевая терапия, 6-МП — 6-меркаптопурин, ↓ — эндолумбальное введение метотрексата в возрастной дозе.
Figure 1. General design of ALL IC-BFM 2002/2009 protocols [24]
Note: IA — Protocol IA, IB — Protocol IB, II — Protocol II, SR — standard risk, IR — intermediate risk, HR — high risk, MTX — methotrexate, M2 — methotrexate 2 g/m², M5 — methotrexate 5 g/m², RT — radiation therapy, 6-MP — 6-mercaptopurine, ↓ — endolumbal administration of methotrexate at age dose.

ческую лучевую терапию на область головного мозга в СОД 12 Гр для больных В-ЛБЛ не проводили, она предусматривалась только для больных Т-ЛБЛ. В протоколе «ALL IC-BFM 2009» профилактическую лучевую терапию для больных из группы среднего риска вне зависимости от иммунологического варианта ЛБЛ не проводили. Для больных с инициальным поражением ЦНС после протокола II проводили облучение головного мозга с лечебной целью: детям старше 2 лет — СОД 18 Гр, детям 1–2 лет — СОД 12 Гр.

Статистический анализ. Обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы «IBM SPSS Statistics» версия 26.0. Построение кривых выживаемости было осуществлено по методике Каплана — Мейера.

Результаты

При анализе показателей ОВ в зависимости от прогностической группы риска установлено, что 10-летняя ОВ для больных группы среднего риска составила

96,6 ± 2,6%, а для больных группы высокого риска — 90,9 ± 8,7% ($p = 0,377$) (рис. 2).

Десятилетняя ОВ для больных с полным ответом на 33 день индукции ремиссии составила 97 ± 3%, тогда как при сокращении размеров опухоли менее чем на 70% — 85,7 ± 1,3% ($p = 0,387$) (рис. 3).

Десятилетняя ОВ для всех больных ЛБЛ, получивших лечение по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009», составила 95,4 ± 2,6% (рис. 4).

БСВ в группе больных ЛБЛ при проведении терапии по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009» оказалась 86,7 ± 5,6%. Среди событий отмечены случаи прогрессии и рецидивов заболевания. Смерти больных ЛБЛ на этапе индукции ремиссии не было. Прогрессия была отмечена в 3 случаях (4,28%) Т-ЛБЛ, из них 2 (2,85%) больных умерли, когда химиотерапия второй («ALL-REZ-BFM 2002») и третьей линий (схема «FLAM») оказалась неэффективной. У 3 (4,28%) больных Т-ЛБЛ после окончания лечения был диагностирован рецидив, у 2 больных после достижения второй

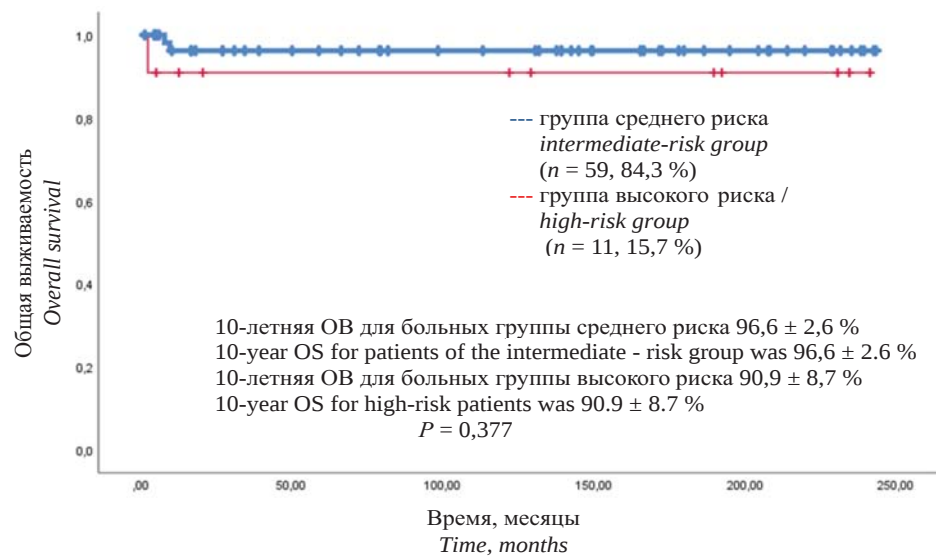


Рисунок 2. Общая выживаемость больных ЛБЛ в зависимости от прогностической группы риска

Figure 2. Overall survival of patients with LBL depending on the prognostic risk group

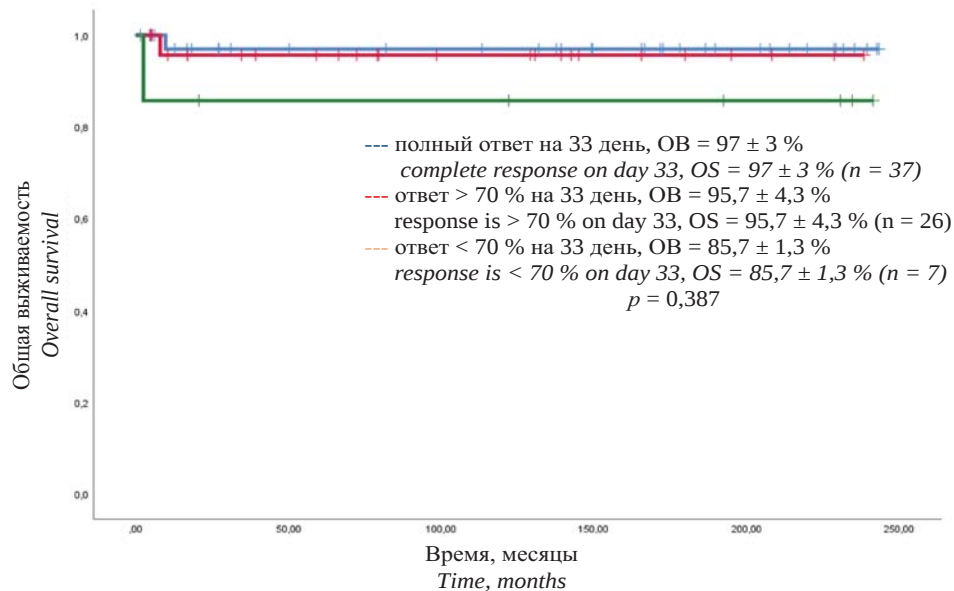


Рисунок 3. Общая выживаемость больных ЛБЛ в зависимости от ответа на 33-й день индукции ремиссии

Figure 3. Overall survival of patients with LBL depending on the response on day 33 of remission induction

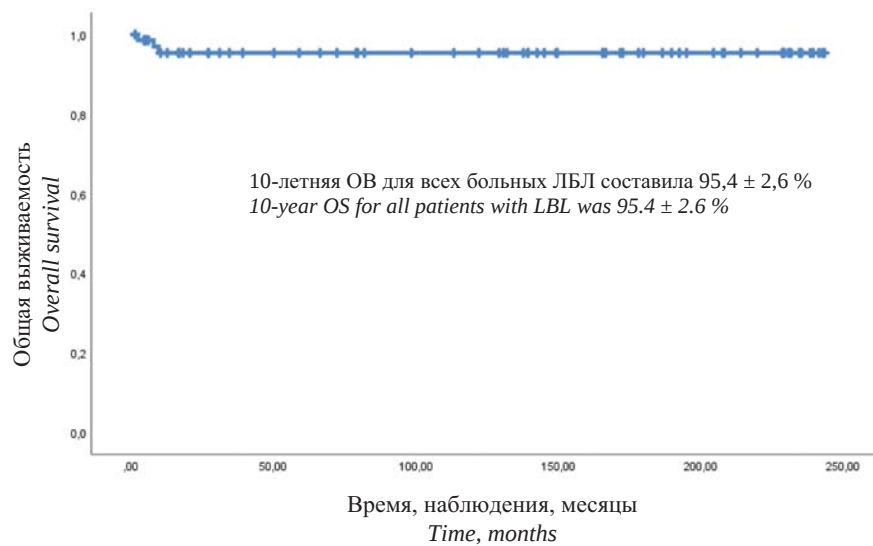


Рисунок 4. Общая выживаемость всех больных ЛБЛ

Figure 4. Overall survival of all patients with LBL

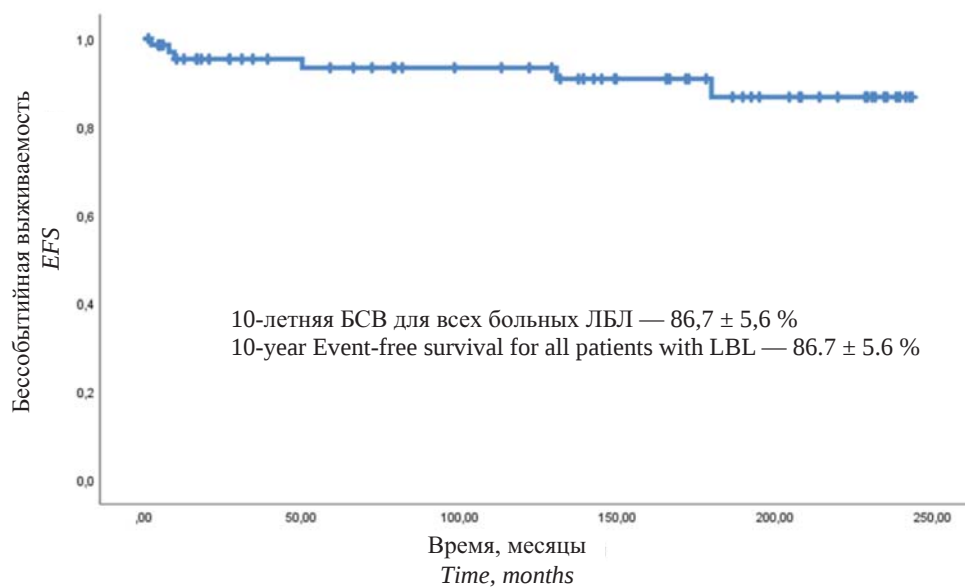


Рисунок 5. БСВ для всех больных ЛБЛ
Figure 5. Event-free survival for all LBL patients

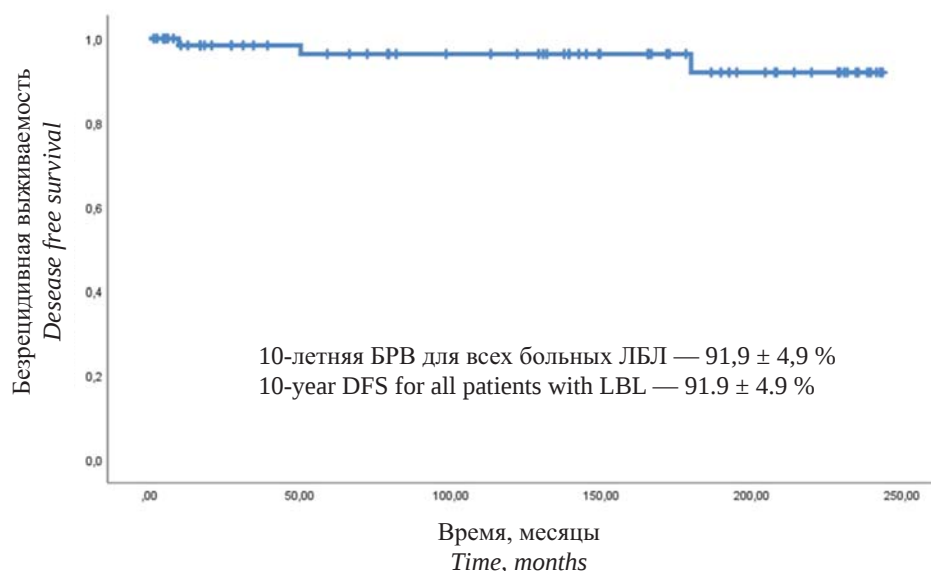


Рисунок 6. Безрецидивная выживаемость для всех больных ЛБЛ
Figure 6. Disease-free survival for all LBL patients

ремиссии, проведена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, оба живы. Ни у одного больного В-ЛБЛ не было отмечено прогрессии или рецидива заболевания (рис. 5).

При проведении первой линии терапии по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009» 10-летняя БРВ для всех больных ЛБЛ составила $91,9 \pm 4,9\%$ (рис. 6).

Обсуждение

ЛБЛ из клеток-предшественниц представляют собой иммунологически и молекулярно-биологически гетерогенную группу опухолей. Согласно литературным данным, BFM-ориентированные подходы к терапии показали наилучшие результаты ОВ, БСВ и БРВ (выше 80%) [25, 26]. В настоящем исследовании по данным результатов лечения 70 больных ЛБЛ по протоколам «ALL IC-BFM 2002/2009» 10-летняя ОВ составила 95,4

$\pm 2,6\%$. Менее прогностически благоприятной клинической группой были больные Т-ЛБЛ, среди которых вероятность рецидива составила 4,28%, число рефрактерных форм — 4,28%. Ни у одного из 9 больных В-ЛБЛ не было отмечено прогрессии или рецидива заболевания. Более интенсифицированная терапия, включающая применение «блоковой» программы у детей с ЛБЛ с неблагоприятными факторами прогноза (относящими больного в группу высокого риска), позволяет добиться высоких показателей ОВ, практически сопоставимых с таковыми в группе больных среднего риска.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что 10-летняя ОВ для больных с полным ответом на 33 день индукции ремиссии составила $97 \pm 3\%$, что несколько выше, чем у больных ЛБЛ, и сокращением размеров опухоли менее чем на 70% — $85,7 \pm 1,3\%$ ($p = 0,387$). Возникает вопрос

о возможности деэскалации терапии, но для однозначного ответа на этот вопрос необходимо проанализировать большее число больных.

Для улучшения результатов лечения больных Т-ЛБЛ и уменьшения числа случаев неудач в настоящий момент ведутся исследования, направленные на разработку более чувствительных критериев для выбора молекулярно-направленной терапии, особое место занимает изучение минимальной диссеминированной болезни.

Представлены результаты III фазы рандомизированного исследования «AALL0434» [26] по включению 5-дневного курса неларабина для больных группы высокого риска с впервые установленным диагнозом Т-ЛБЛ на этапе консолидации ремиссии, но преимуществ данного подхода не показаны. Четырехлетняя БРВ в группе больных, не получавших неларабин, оказалась $85,1 \pm 4,8\%$ ($n = 61$), а при включении неларабина — $85,0 \pm 4,9\%$ ($n = 60$; $p = 0,8338$). Включение нелара-

бина в протоколы лечения Т-ЛБЛ не сопровождалось уменьшением числа рецидивов и рефрактерных форм, тогда как при терапии Т-ОЛЛ с добавлением неларабина были получены более высокие показатели выживаемости больных. Дальнейшее изучение патогенеза лимфом, определение ключевых этапов опухолевой трансформации клеток-предшественниц лимфопоэза позволит синтезировать таргетные препараты, которые будут способствовать уменьшению числа рецидивов и рефрактерных форм при Т-ЛБЛ.

Таким образом, результаты лечения ЛБЛ по протоколам, разработанным для ОЛЛ, являются высокоэффективными. Протоколы «ALL IC-BFM 2002/2009» могут быть рекомендованы для лечения ЛБЛ у детей и подростков. Дальнейшее совершенствование программ терапии направлено на снижение интенсивности и токсичности проводимого лечения, поиск таргетных и иммунных препаратов, особенно в группе больных Т-ЛБЛ.

Литература

1. Felix H., Ougier J., Pirollet H., et al. Leucosarcomatose de Sternberg. (a propos de 7 observations). Lyon Med. 1964; 211: 1047–97.
2. Barcos M.P., Lukes R.J. Malignant lymphoma of convoluted lymphocytes: A new entity of possible T-cell type. In: Conflicts in Childhood Cancer. Sinks L.F., Godden J.E. (eds.). New York: Alan R. Liss 1975. 147 p.
3. Burkhardt B., Zimmermann M., Oschlies I., et al. BFM Group. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. Br J Haematol. 2005; 131(1): 39–49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05735.x.
4. Oschlies I., Burkhardt B., Chassagne-Clement C., et al. Diagnosis and immunophenotype of 188 pediatric lymphoblastic lymphomas treated within a randomized prospective trial: experiences and preliminary recommendations from the European childhood lymphoma pathology panel. Am J Surg Pathol. 2011; 35(6): 836–44. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318213e90e.
5. Termuhlen A.M., Smith L.M., Perkins S.L., et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol. 2013; 162(6): 792–801. DOI: 10.1111/bjh.12460.
6. Landmann E., Burkhardt B., Zimmermann M., et al. Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. Haematologica. 2017; 102(12): 2086–96. DOI: 10.3324/haematol.2015.139162.
7. Schmidt E., Burkhardt B. Lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. Pediatr Hematol Oncol. 2013; 30(6): 484–508. DOI: 10.3109/08880018.2013.789574.
8. 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/s41375-023-01962-5.
9. Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R., et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. J Clin Oncol. 2015; 33(18): 2112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7203.
10. Burkhardt B., Bruch J., Zimmermann M., et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14-q24 is associated with poor outcome in children and adolescents

References

1. Felix H., Ougier J., Pirollet H., et al. Leucosarcomatose de Sternberg. (a propos de 7 observations). Lyon Med. 1964; 211: 1047–97.
2. Barcos M.P., Lukes R.J. Malignant lymphoma of convoluted lymphocytes: A new entity of possible T-cell type. In: Conflicts in Childhood Cancer. Sinks L.F., Godden J.E. (eds.). New York: Alan R. Liss 1975. 147 p.
3. Burkhardt B., Zimmermann M., Oschlies I., et al. BFM Group. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. Br J Haematol. 2005; 131(1): 39–49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05735.x.
4. Oschlies I., Burkhardt B., Chassagne-Clement C., et al. Diagnosis and immunophenotype of 188 pediatric lymphoblastic lymphomas treated within a randomized prospective trial: experiences and preliminary recommendations from the European childhood lymphoma pathology panel. Am J Surg Pathol. 2011; 35(6): 836–44. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318213e90e.
5. Termuhlen A.M., Smith L.M., Perkins S.L., et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol. 2013; 162(6): 792–801. DOI: 10.1111/bjh.12460.
6. Landmann E., Burkhardt B., Zimmermann M., et al. Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. Haematologica. 2017; 102(12): 2086–96. DOI: 10.3324/haematol.2015.139162.
7. Schmidt E., Burkhardt B. Lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. Pediatr Hematol Oncol. 2013; 30(6): 484–508. DOI: 10.3109/08880018.2013.789574.
8. 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/s41375-023-01962-5.
9. Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R., et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. J Clin Oncol. 2015; 33(18): 2112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7203.
10. Burkhardt B., Bruch J., Zimmermann M., et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14-q24 is associated with poor outcome in children and adolescents

with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2006; 20(8): 1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275.

11. Basso K., Mussolin L., Lettieri A., et al. T-cell lymphoblastic lymphoma shows differences and similarities with T-cell acute lymphoblastic leukemia by genomic and gene expression analyses. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011; 50(12): 1063–75. DOI: 10.1002/gcc.20924.

12. Feng H., Stachura D.L., White R.M., et al. T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, SIP1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell*. 2010; 18(4): 353–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.009.

13. Meyer J.A., Zhou D., Mason C.C., et al. Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(7). DOI: 10.1002/pbc.26363.

14. Pui C., Roberts K., Yang J., et al. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(8): 464–70. DOI: 10.1016/j.clml.2017.03.299.

15. Knez V., Bao L., Carstens B., et al. Analysis of clinicopathological and cytogenetic differences between B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(9): 2129–35. DOI: 10.1080/10428194.2020.1761970.

16. Hoelzer D., Gökbüget N., Digel W., et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002; 99(12): 4379–85. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0110.

17. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D., et al. Intensive ALL type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000; 95(2): 416–21.

18. Patte C., Kalifa C., Flamant F., et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol*. 1992; 20(2): 105–13. DOI: 10.1002/mpo.2950200204.

19. Dahl G.V., Rivera G., Pui C.H., et al. A novel treatment of childhood lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: early and intermittent use of teniposide plus cytarabine. *Blood*. 1985; 66(5): 1110–4.

20. Weinstein H.J., Cassady J.R., Levey R. Long-term results of the APO protocol (vincristine, doxorubicin [adriamycin], and prednisone) for treatment of mediastinal lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 1983; 1(9): 537–41.

21. Wollner N., Burchenal J.H., Lieberman P.H., et al. Non-Hodgkin's lymphoma in children. A comparative study of two modalities of therapy. *Cancer*. 1976; 37(1): 123–34. DOI: 10.1002/1097-0142(197601)37:1<123::aid-cncr2820370119>3.0.co;2-7.

22. Cortelazzo S., Ferreri A., Hoelzer D., et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 113: 304–17. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.020.

23. Wollner N., Exelby R., Lieberman P.H. Non-Hodgkin's lymphoma in children: a progress report on the original patients treated with the LSA2-L2 protocol. *Cancer*. 1979; 44(6): 1990–9. DOI: 10.1002/1097-0142(197912)44:6<1990::aid-cncr2820440605>3.0.co;2-9.

24. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология*. 2022; 15(2): 119–29. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129.

25. Burkhardt B., Hermiston M.L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019; 185(6): 1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793.

26. Campbell M., Kiss C., Zimmermann M., et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41(19): 3499–511. DOI: 10.1200/JCO.22.01760.

with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2006; 20(8): 1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275.

11. Basso K., Mussolin L., Lettieri A., et al. T-cell lymphoblastic lymphoma shows differences and similarities with T-cell acute lymphoblastic leukemia by genomic and gene expression analyses. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011; 50(12): 1063–75. DOI: 10.1002/gcc.20924.

12. Feng H., Stachura D.L., White R.M., et al. T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, SIP1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell*. 2010; 18(4): 353–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.009.

13. Meyer J.A., Zhou D., Mason C.C., et al. Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(7). DOI: 10.1002/pbc.26363.

14. Pui C., Roberts K., Yang J., et al. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(8): 464–70. DOI: 10.1016/j.clml.2017.03.299.

15. Knez V., Bao L., Carstens B., et al. Analysis of clinicopathological and cytogenetic differences between B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(9): 2129–35. DOI: 10.1080/10428194.2020.1761970.

16. Hoelzer D., Gökbüget N., Digel W., et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002; 99(12): 4379–85. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0110.

17. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D., et al. Intensive ALL type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000; 95(2): 416–21.

18. Patte C., Kalifa C., Flamant F., et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol*. 1992; 20(2): 105–13. DOI: 10.1002/mpo.2950200204.

19. Dahl G.V., Rivera G., Pui C.H., et al. A novel treatment of childhood lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: early and intermittent use of teniposide plus cytarabine. *Blood*. 1985; 66(5): 1110–4.

20. Weinstein H.J., Cassady J.R., Levey R. Long-term results of the APO protocol (vincristine, doxorubicin [adriamycin], and prednisone) for treatment of mediastinal lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 1983; 1(9): 537–41.

21. Wollner N., Burchenal J.H., Lieberman P.H., et al. Non-Hodgkin's lymphoma in children. A comparative study of two modalities of therapy. *Cancer*. 1976; 37(1): 123–34. DOI: 10.1002/1097-0142(197601)37:1<123::aid-cncr2820370119>3.0.co;2-7.

22. Cortelazzo S., Ferreri A., Hoelzer D., et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 113: 304–17. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.020.

23. Wollner N., Exelby R., Lieberman P.H. Non-Hodgkin's lymphoma in children: a progress report on the original patients treated with the LSA2-L2 protocol. *Cancer*. 1979; 44(6): 1990–9. DOI: 10.1002/1097-0142(197912)44:6<1990::aid-cncr2820440605>3.0.co;2-9.

24. Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., et al. ALL-IC BFM Protocol 2002: results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children in a multicenter clinical trial. *Klinicheskaya Onkogematologiya*. 2022; 15(2): 119–29 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129.

25. Burkhardt B., Hermiston M.L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019; 185(6): 1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793.

26. Campbell M., Kiss C., Zimmermann M., et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41(19): 3499–511. DOI: 10.1200/JCO.22.01760.

27. Temple W.C., Mueller S., Hermiston M.L., et al. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2023; 36(1): 101449. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101449.
28. Алешина О.А., Гальцева И.В., Котова Е.С. и др. Результаты терапии острых Т-лимфобластных лейкозов/лимфом: данные многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016. *Онкогематология.* 2023; 18(1): 20–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30.
29. Patte C., Kalifa C., Flamant F., et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol.* 1992; 20(2): 105–13. DOI: 10.1002/mpo.2950200204.
30. Amylon M.D., Shuster J., Pullen J., et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia.* 1999 Mar; 13(3): 335–42. DOI: 10.1038/sj.leu.2401310.
31. Gao Y.J., Pan C., Tang J.Y., et al. Clinical outcome of childhood lymphoblastic lymphoma in Shanghai China 2001–2010. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Apr; 61(4): 659–63. DOI: 10.1002/pbc.24848.
32. Sandlund J.T., Pui C.H., Zhou Y., et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia.* 2009; 23(6): 1127–30. DOI: 10.1038/leu.2008.400.
33. Uyttbroeck A., Suciu S., Plat G., et al. Dexamethasone (DEX) versus prednisone (PRED) in T-cell non Hodgkin lymphoma (T-NHL): results of the randomized phase III trial 58951 of the EORTC Children Leukemia Group. *Br J Haematol.* 2012; 159(1): 37.
34. Hayashi R.J., Winter S.S., Dunsmore K.P., et al. Successful Outcomes of Newly Diagnosed T Lymphoblastic Lymphoma: Results From Children's Oncology Group AALL0434. *J Clin Oncol.* 2020; 38(26): 3062–70. DOI: 10.1200/JCO.20.00531.
35. Teachey D.T., Devidas M., Wood B.L., et al. Children's Oncology Group Trial AALL1231: A Phase III Clinical Trial Testing Bortezomib in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40(19): 2106–18. DOI: 10.1200/JCO.21.02678.
36. Поляцкин И.Л., Артемьева А.С., Криволапов Ю.А. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 (4-е издание): опухоли лимфоидной ткани. *Архив патологии.* 2019; 81(3): 59–65. DOI: 10.17116/patol20198103159.
37. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., et al. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001. 352 p
38. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009; 114(5): 937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
27. Temple W.C., Mueller S., Hermiston M.L., et al. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2023; 36(1): 101449. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101449.
28. Aleshina O.A., Galtseva I.V., Kotova E.S., et al. Treatment outcomes for acute T-lymphoblastic leukemias/lymphomas: data from the ALL-2016 multicenter prospective randomized trial. *Onkogematologiya.* 2023; 18(1): 20–30 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30.
29. Patte C., Kalifa C., Flamant F., et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol.* 1992; 20(2): 105–13. DOI: 10.1002/mpo.2950200204.
30. Amylon M.D., Shuster J., Pullen J., et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia.* 1999 Mar; 13(3): 335–42. DOI: 10.1038/sj.leu.2401310.
31. Gao Y.J., Pan C., Tang J.Y., et al. Clinical outcome of childhood lymphoblastic lymphoma in Shanghai China 2001–2010. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Apr; 61(4): 659–63. DOI: 10.1002/pbc.24848.
32. Sandlund J.T., Pui C.H., Zhou Y., et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia.* 2009; 23(6): 1127–30. DOI: 10.1038/leu.2008.400.
33. Uyttbroeck A., Suciu S., Plat G., et al. Dexamethasone (DEX) versus prednisone (PRED) in T-cell non Hodgkin lymphoma (T-NHL): results of the randomized phase III trial 58951 of the EORTC Children Leukemia Group. *Br J Haematol.* 2012; 159(1): 37.
34. Hayashi R.J., Winter S.S., Dunsmore K.P., et al. Successful Outcomes of Newly Diagnosed T Lymphoblastic Lymphoma: Results From Children's Oncology Group AALL0434. *J Clin Oncol.* 2020; 38(26): 3062–70. DOI: 10.1200/JCO.20.00531.
35. Teachey D.T., Devidas M., Wood B.L., et al. Children's Oncology Group Trial AALL1231: A Phase III Clinical Trial Testing Bortezomib in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40(19): 2106–18. DOI: 10.1200/JCO.21.02678.
36. Polyatskin I.L., Artem'eva A.S., Krivolapov Yu.A. Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition): lymphoid tumors. *Archiv Patologii.* 2019; 81(3): 59–65 (In Russian). DOI: 10.17116/patol20198103159.
37. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., et al. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001. 352 p
38. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009; 114(5): 937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.

Информация об авторах

Павлова Татьяна Юрьевна*, гематолог 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: md.pavlovaty@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

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>

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/0000-0001-6131-178>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 12.4.2024

Принята к печати: 01.06.2024

Information about the authors

Tatyana Y. Pavlova*, Hematologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Hemoblastosis Chemotherapy) No. 1, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: md.pavlovaty@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

Timur T. Valiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) №1, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

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,
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

*** Corresponding author**

Received: 12 Apr 2024

Accepted: 01 Jun 2024