

На правах рукописи

ВОЛКОВА АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОЙ И
ИММУНООРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ
КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинский наук, профессор

Валиев Тимур Теймуразович

Официальные оппоненты:

Чернова Наталья Геннадьевна, доктор медицинских наук, заведующий межклубным гематологическим центром - врач-гематолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения города Москвы».

Капланов Камиль Даниялович, доктор медицинских наук, заведующий гематологическим отделением № 11 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «21» мая 2026 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

В структуре заболеваемости детей неходжкинскими лимфомами (НХЛ) анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) занимает третье место, и составляет от 10 до 15%, уступая лимфоме Беркитта и лимфобластным лимфомам из клеток-предшественников [Валиев Т.Т. и др., 2016]. Это высокоагрессивный вариант НХЛ, характеризующийся гетерогенной клинической, морфоиммунологической и цитогенетической картиной.

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2017г., выделяют ALK-позитивную и ALK-негативную АККЛ. В педиатрической практике наиболее часто встречается ALK-позитивная АККЛ (до 90% от всех случаев) [Prokoph N. et al., 2018, Leventaki V. et al., 2020]. На клетках опухоли возможна экспрессия широкого спектра Т-клеточных маркеров. В 100% случаев выявляется активационный антиген CD30. В качестве биологической особенности АККЛ следует отметить образование химерного транскрипта *ALK-NPM*, возникающего в результате транслокации $t(2;5)(p23;q35)$ и встречающегося в 85% ALK-позитивной АККЛ.

АККЛ у детей (70-80% случаев) представлены распространенными (III - IV) стадиями, с вовлечением лимфатических узлов (от 70% до 90% и более), мягких тканей. Часто встречается экстранодальное распространение, с поражением костей, легких, кожи [Lowe E.J. et al., 2009, Pillon M. et al., 2012].

В настоящее время единых стандартов терапии АККЛ не разработано. Применяются как короткие интенсивные блоковые режимы химиотерапии, так и пролонгированные протоколы лечения, аналогичные используемым в терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ).

С учетом успехов в изучении иммуноморфологии АККЛ, постоянно ведется поиск новых маркеров, потенциально влияющих на прогноз заболевания. В качестве таковых выделяют антиген CD8. 5-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов с АККЛ и экспрессией CD8 составляет 25%, при отсутствии CD8 –

68%. Кроме того, у пациентов с АККЛ и экспрессией CD8 была описана более частая экспрессия другого прогностически неблагоприятного маркера – CD3. Mussolin L. et al., 2020, анализируя данные выживаемости детей с АККЛ в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии CD3, обратили внимание на более высокие показатели 10-летней выживаемости без прогрессирования заболевания при CD3-негативном варианте АККЛ - 74%, по сравнению с CD3-позитивной АККЛ - 59%, $p = 0.04$ [Abramov D. et al., 2013] [Mussolin L. et al., 2020].

Несмотря на относительно удовлетворительные показатели общей выживаемости больных, частота рецидивов при АККЛ остается высокой – от 25% до 40% в первый год после завершения терапии, и зависит от клинических, морфо-иммунологических факторов прогноза и выбранного протокола лечения [Prokoph N. et al., 2018].

Таким образом, дальнейшая разработка дифференцированных подходов к терапии АККЛ в зависимости от иммунологических особенностей опухоли является актуальной и важной задачей с научно-практических позиций.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения детей с анапластической крупноклеточной лимфомой за счет разработки и внедрения иммуноориентированного терапевтического подхода.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клинические и морфо-иммунологические особенности анапластической крупноклеточной лимфомы у детей.
2. Оценить эффективность терапии детей с анапластической крупноклеточной лимфомой по стандартному протоколу NHL-BFM 95.
3. Определить прогностическое влияние клинических и иммунологических характеристик анапластической крупноклеточной лимфомы на показатели многолетней выживаемости больных.

4. Разработать дифференцированный, иммуноориентированный протокол терапии анапластической крупноклеточной лимфомы

5. Провести сравнительный анализ результатов лечения детей с анапластической крупноклеточной лимфомой по стандартному (NHL-BFM 95) и дифференцированному (АККЛ НИИ ДОиГ 2003) протоколам терапии.

Научная новизна

Научная новизна работы заключается в том, что впервые в России на большом клиническом материале представлены клинические и морфо-иммунологические характеристики АККЛ у детей. Определены 2 группы пациентов с АККЛ в соответствии с протоколами лечения: стандартный (протокол NHL-BFM 95) и дифференцированный, иммуноориентированный (протокол АККЛ НИИ ДОиГ 2003). Разработаны диагностические критерии для выбора тактики лечения при АККЛ.

Проведена оценка эффективности терапии АККЛ в зависимости от программы лечения, а также в соответствии с иммунологическими особенностями опухоли.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость данной работы заключается в расширении знаний о клинических и морфо-иммунологических особенностях АККЛ у детей, влиянии экспрессии Т-линейных антигенов на прогноз заболевания. В рамках настоящей работы показаны возможности улучшения результатов лечения гетерогенной группы больных, повышения показателей выживаемости пациентов с использованием дифференцированного, иммуноориентированного подхода. Подобный подход, в соответствии с протоколом АККЛ НИИ ДОиГ 2003, позволил достичь высоких показателей выживаемости даже среди пациентов с распространенными стадиями заболевания, вовлечением в опухолевый процесс органов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом (легких, костей), а также среди пациентов с экспрессией Т-клеточных маркеров. Терапия с учетом

иммунологических особенностей опухоли привела к достижению наилучшего терапевтического эффекта, наивысших показателей долгосрочной выживаемости больных.

Личный вклад

Автором был проведен анализ научной литературы, изучена степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автор диссертационного исследования принимала участие в разработке дизайна работы, осуществляла сбор и статистический анализ архивных и проспективных данных. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично Волковой А.С.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки, клиническая медицина), направление исследований п. №2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)», п. №10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Дифференцированный, иммуноориентированный подход к терапии больных анапластической крупноклеточной лимфомой по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 является высокоэффективным и позволяет повысить показатели выживаемости.

2. При анапластической крупноклеточной лимфоме необходимо проведение гистологического, иммуногистохимического исследования с определением экспрессии антигенов CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8

опухолевыми клетками и модификация терапии в соответствии с полученными результатами.

3. Поддерживающая терапия винбластином показана всем больным анапластической крупноклеточной лимфомой, вне зависимости от стадии, группы риска и иммунологических особенностей опухоли.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1, отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №2 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт о внедрении результатов от 17.02.2025 г.), а также используются в учебно-образовательном процессе кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации доложены на всероссийских и международных конференциях: «Инновационная онкология» 6-9 сентября 2023 года, г. Москва, Школа-семинар по диагностике и лечению злокачественных лимфом у детей, 24-25 октября 2024 года, г. Москва, XVIII Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии», 5–6 ноября 2024 года, г. Минск.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационное исследование выполнено на большой группе пациентов (n=100) с анапластической крупноклеточной лимфомой, получавших лекарственное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и других учреждениях Российской Федерации в период с 1994 г. по 2023 г.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов статистической обработки данных, достаточным количеством пациентов в группах, длительным периодом наблюдения за больными.

Апробация диссертации состоялась 14.03.2025г. на совместной научной конференции с участием отделений детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов №1 и №2), отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, научно-консультативного отделения, дневного стационара с проведением химиотерапии, отделения реанимации и интенсивной терапии отдела анестезиологии-реанимации, детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи), детского онкологического отделения хирургических методов лечения №2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова, отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 2 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 104 источника, приложения. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 16 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В настоящей работе проанализированы данные 100 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с первично установленным диагнозом АККЛ, проходивших обследование и противоопухолевое лечение согласно протоколам АККЛ НИИ ДОиГ 2003 (группа А) (Рисунок 1) и NHL-BFM 95 (группа В) (Рисунок 2).



Рисунок 1 - Дизайн-схема протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003

Принципиальным отличием протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003 является изменение состава проводимой терапии в соответствии с иммунологическими особенностями опухоли. Так, все больные с экспрессией Т-клеточных маркеров на поверхности опухолевых клеток получали в составе блоков L-аспарагиназу или, в случае развития аллергической реакции, ее пегилированную форму. Кроме

того, в составе блоковой терапии была проведена замена препарата винкристин на винбластин. Другой особенностью протокола стало проведение поддерживающей терапии винбластином в течение полугода после окончания интенсивного противоопухолевого лечения.

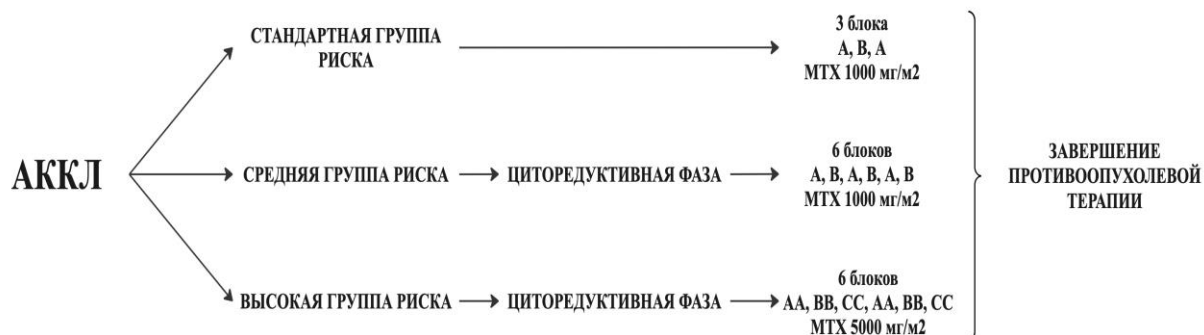


Рисунок 2 - Дизайн-схема протокола NHL-BFM 95

Всем больным диагноз АККЛ был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований образцов опухоли. Сравнительные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Сравнительные характеристики пациентов с АККЛ

Признак	Группа А (протокол NHL-BFM 95)	Группа В (протокол АККЛ НИИ ДОнГ 2003)	р
Число больных	52 (52%)	48 (48%)	
Возраст (медиана), лет	12	12	0.8
М:Д	1.6 : 1	1.36 : 1	0.6
I стадия	0 (0%)	3 (6.2%)	0.3
II стадия	8 (15.3%)	10 (20.8%)	
III стадия	31 (59.6%)	26 (54%)	
IV стадия	13 (25%)	9 (18.7%)	

Продолжение таблицы 1

Группа стандартного риска	0 (0%)	1 (2%)	0.3
Группа среднего риска	12 (23%)	15 (31.25%)	
Группа высокого риска	40 (76.9%)	32 (66,6%)	

В клинической картине АККЛ при обращении к детскому онкологу наиболее часто встречалась лимфаденопатия - у 94 пациентов (94%), также часто встречалось поражение экстранодальных локусов: кожи, костей, мягких тканей, кишечника, легких (Таблица 2).

Таблица 2 - Клинические проявления АККЛ

Локализация	Число больных (n=100)	
	абс.	%
Лимфатические узлы	94	94
Мягкие ткани	32	32
Кишечник	30	30
Легкие	21	21
Кожа	12	12
Кости	21	21
Почки	8	8
Поджелудочная	7	7
Печень	5	5
Селезенка	4	4
Костный мозг	3	3
Слюнная железа	2	2
ЦНС	1	1

Проведена оценка эффективности терапии 100 больных АККЛ по двум протоколам: АККЛ НИИ ДОиГ 2003 и NHL-BFM 95. Группы сравнения были сопоставимы по числу пациентов, возрастно-половым показателям, стадиям и группам риска. 52 пациентам проводилось лечение по программе NHL-BFM 95, 48 - по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003.

Эффективность лечения оценивалась после проведения 2-х курсов полихимиотерапии у 99 пациентов. В одном случае отмечен летальный исход, обусловленный синдромом острого лизиса опухоли при инициально диссеминированном опухолевом процессе (с вовлечением костного мозга и ЦНС). Полный ответ был достигнут у 33 (68.8%) пациентов, которым проводилась терапия по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003, а среди пациентов, получивших терапию по протоколу NHL-BFM 95, полный ответ после проведения 2-х курсов полихимиотерапии был отмечен у 40 больных (76,9%). После проведения 3-го и последующих курсов полихимиотерапии полная ремиссия была достигнута еще у 12 (25%) и 4 (7.7%) пациентов соответственно.

Медиана наблюдения за больными составила 104 [0,1; 358,6] мес. При анализе 10-летней ОВ у пациентов, получивших лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003, показатели выживаемости составили $95.7 \pm 4.8\%$, а по протоколу NHL-BFM 95 – $82.0 \pm 5.4\%$ ($p=0.037$) (Рисунок 3).

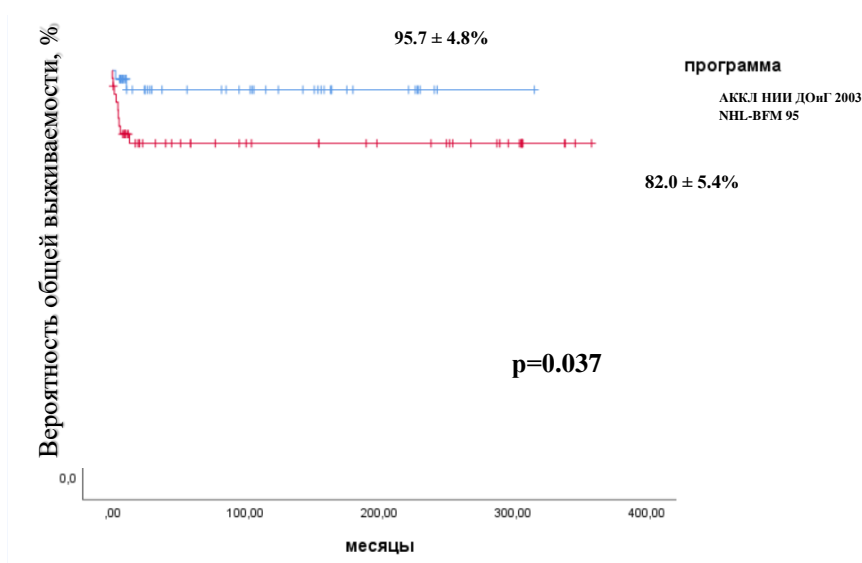


Рисунок 3 - Общая выживаемость у пациентов с АККЛ

Получены статистически значимые различия, свидетельствующие о большей эффективности протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003 у больных АККЛ, в сравнении со стандартным протоколом NHL-BFM 95.

При анализе 10-летней БСВ у пациентов, которым проводилось лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003, были получены статистически значимо более высокие показатели выживаемости – $94.8 \pm 3.3\%$, чем в группе больных, получивших лечение по протоколу NHL-BFM 95 – $68.6 \pm 6.5\%$ ($p=0.001$) (Рисунок 4).

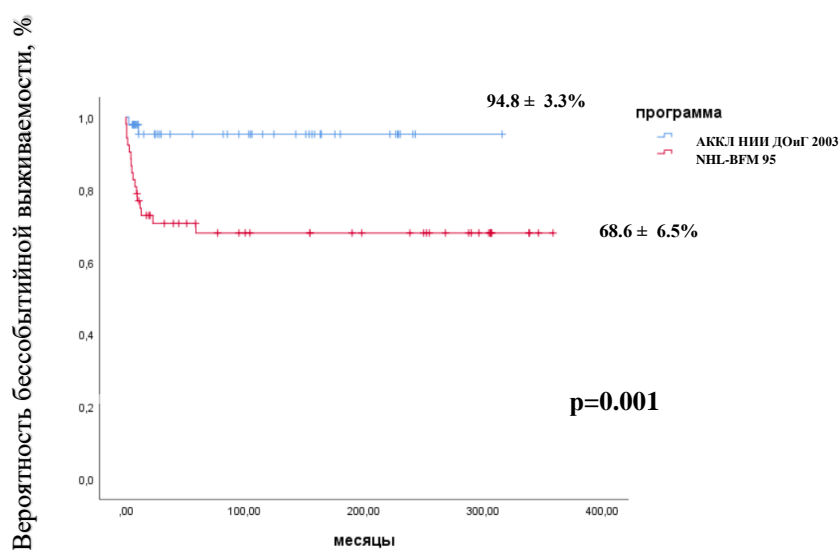


Рисунок 4 - Бессобытийная выживаемость у пациентов с АККЛ

Данные на представленном графике подтверждают более высокую эффективность терапии согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003: при терапии по программе, учитывавшей иммунологические особенности опухоли, отмечалось развитие всего 2-х событий, а при терапии по протоколу NHL-BFM 95 – 16 событий, в том числе 1 случай индукционной летальности. Также среди больных, получивших лечение в соответствии с программой NHL-BFM 95 ($n=52$), у 7 (13,5%) констатировано рефрактерное течение заболевания (Таблица 3). Погибли 4 пациента из 7, при этом у 2 пациентов летальный исход наступил в результате развития септического шока и у 2 – в связи с прогрессированием заболевания.

Таблица 3 - Характеристика больных рефрактерной формой АККЛ, получивших терапию по протоколу NHL-BFM 95

Пациент	Вторая и последующие линии терапии	Исход
1	ICE	letalis
2	ICE	letalis
3	НАМ	letalis
4	VBL + этопозид/COP + 6-MP	жив
5	FLU/VP + лучевая терапия + Vinc Dox + PEG	жив
6	Брентуксимаб ведотин + винбластин	letalis
7	ICE + брентуксимаб ведотин	жив

Примечание: ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; НАМ – цитарабин, митоксантрон, VBL – винбластин; COP – винкристин, циклофосфамид, преднизолон; 6-MP – 6 меркаптопурин; FLU/VP – флударабин/этопозид; Vinc Dox – винкристин, доксорубицин; PEG – пегилированная форма L-аспарагиназы.

Среди пациентов, которым проводилась терапия по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003, события отмечались у 2 из 48 (4,1%): 1 - рефрактерное течение, 1 - ранний рецидив. Характеристика больных представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Морфо-иммунологические особенности и ответ на терапию при рецидиве/рефрактерном течении АККЛ у пациентов, получивших лечение по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003

Пациент	Морфо-иммунологический вариант АККЛ	Ответ на терапию 1-й линии	2-я и последующие линии терапии	Исход
1	Классический вариант с экспрессией Т-клеточных маркеров	Рефрактерное течение, прогрессирование заболевания	VBL, HD MTX, BV; ЛТ; CZ	letalis

2	Мелкоклеточный вариант, с экспрессией Т-клеточных маркеров	Частичный ответ, полный метаболический ответ на фоне терапии 2-й линии; далее – прогрессирование заболевания	ViGEPD + BV (4) + аллоТГСК VBL + CZ	letalis
---	--	--	-------------------------------------	---------

Примечание: VBL - винбластин, HD MTX – высокодозный метотрексат, BV – брентуксимаб ведотин; ЛТ – лучевая терапия; CZ – кризотиниб; ViGEPD + BV - винбластин, гемцитабин, дакарбазин, брентуксимаб ведотин.

У первого больного после первых двух курсов полихимиотерапии отмечалась положительная динамика в виде сокращения размеров всех опухолевых очагов на 75%, однако после двух последующих курсов было отмечено прогрессирование заболевания. Проведение второй линии терапии (высокодозный метотрексат 5000 мг/м², брентуксимаб ведотин, винбластин №3) позволило достичь стабилизации заболевания после 1-го противорецидивного курса. При контрольном обследовании после 3-го курса у пациента было выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения в размерах определявшихся опухолевых очагов, появления опухолевых клеток в ликворе. Проводилась 3-я линия терапии кризотинибом, однако у пациента отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания, что привело к летальному исходу.

У второго больного на фоне терапии отмечалась незначительная положительная динамика в виде частичного ответа с последующей стабилизацией, но при продолжении терапии констатировано прогрессирование АККЛ. Проведение химиоиммунотерапии с использованием винбластина, гемцитабина, дакарбазина, брентуксимаба ведотина (схема ViGEPD + BV) позволило достичь полного метаболического ответа. Несмотря на проведение консолидации при помощи трансплантации аллогенных гемопоэтических

стволовых клеток, в раннем посттрансплантационном периоде развился рецидив заболевания. Проведение 3 линии терапии кризотинибом и винбластином было без эффекта и больной погиб.

При анализе 10-летней БРВ у пациентов с АККЛ, получивших лечение согласно протоколам АККЛ НИИ ДОнГ 2003 и NHL-BFM 95, показатель БРВ составил $97.3 \pm 2.7\%$ и $71.4 \pm 6.4\%$ соответственно ($p=0.003$) (Рисунок 5).

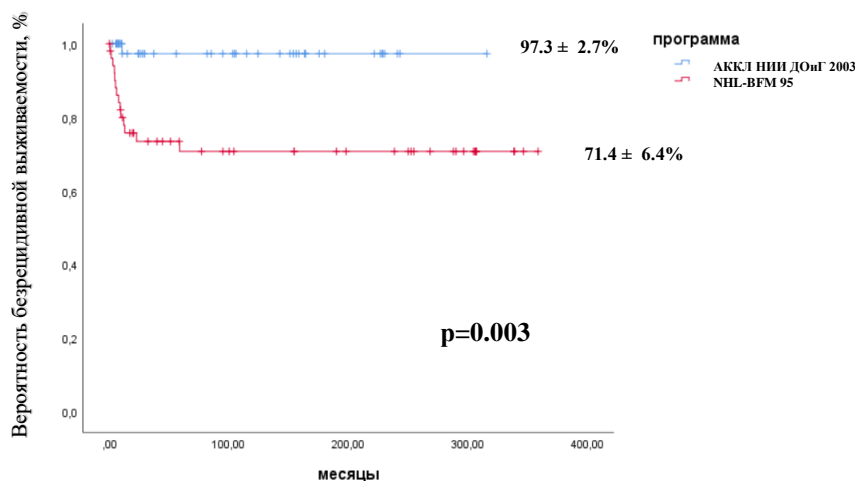


Рисунок 5 - Безрецидивная выживаемость у пациентов с АККЛ

У 8 больных отмечены рецидивы заболевания (Таблица 5). В 7 из 8 случаях рецидивы развивались в течение 12 месяцев от начала противоопухолевого лечения и были ранними. Всего у 1 больного был диагностирован поздний рецидив. Летальный исход при рецидивах АККЛ констатирован в 6 из 8 случаях: 4 – от инфекционных осложнений, 2 – от прогрессирования заболевания.

Таблица 5 - Характеристика больных рецидивами АККЛ, получивших терапию по протоколу NHL-BFM 95

Пациент	Ранний/поздний рецидив	Вторая и последующие линии терапии	Исход
1	Ранний	Лучевая терапия, HR1	letalis
2	Ранний	НАМ	letalis

3	Поздний	VBL, МТХ, этопозид, 6-МР	жив
4	Ранний	CycloVPCarb + FLU Ara C + лучевая терапия	letalis
5	Ранний	HD МТХ + VBL, BV + ICE, аутоТГСК, BV + ViGEPD + CZ, аллоТГСК	жив
6	Ранний	ICE	letalis
7	Ранний	ViGEPD + BV	letalis
8	Ранний	CycloVPCarb	letalis

Примечание: HR1 – винкристин, метотрексат, дексаметазон, цитарабин, циклофосфамид, L-аспарагиназа; НАМ – цитарабин, митоксантрон; 6-МР – 6-меркаптопурин; CycloVPCarb – циклофосфамид, этопозид, карбоплатин; HD МТХ – высокодозный метотрексат; VBL – винбластин; BV – брентуксимаб ведотин; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; ViGEPD – винбластин, гемцитабин, дакарбазин, преднизолон, CZ – кризотиниб

Проведен сравнительный анализ показателей выживаемости всей группы больных АККЛ в зависимости от стадии заболевания (Таблица 6).

Таблица 6 - Сравнительная оценка эффективности терапии у больных АККЛ в зависимости от стадии заболевания

Показатель	Протокол		p
	NHL-BFM 95	АККЛ НИИ ДОиГ 2003	
I стадия*			
ОВ	-	100 %	-
БСВ	-	100 %	-
БРВ	-	100 %	-
II стадия			
(NHL-BFM 95, n = 8 пациентов, АККЛ НИИ ДОиГ 2003, n = 10 пациентов)			

Продолжение таблицы 6

ОВ	88.9 ±6.2%	100 %	0.232
БСВ	74.6 ±8.3%	100 %	0.05
БРВ	77.8 ±13.9%	100 %	0.108
III стадия			
(NHL-BFM 95, n = 31 пациент, АККЛ НИИ ДОиГ 2003, n = 26 пациентов)			
ОВ	74.0 ± 7.5%	91.1 ± 6.1 %	0.815
БСВ	73.7 ± 6.7%	90.7 ± 6.4 %	0.408
БРВ	77.5 ± 8.1%	94.7 ± 5.1 %	0.182
IV стадия			
(NHL-BFM 95, n = 13 пациентов, АККЛ НИИ ДОиГ 2003, n = 9 пациентов)			
ОВ	62.5 ± 15.5 %	100 %	0.07
БСВ	51.9 ± 13.2 %	100 %	0.018
БРВ	55.6 ± 13.6 %	100 %	0.027

*Примечание: пациентов с АККЛ I стадии, получавших лечение по протоколу NHL-BFM 95 не было, по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 – 3 пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных как локализованными, так и распространенными стадиями АККЛ при использовании протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003 показатели 10-летней ОВ, БСВ, БРВ оставались высокими и составляли более 90%.

Проведен сравнительный анализ показателей выживаемости всей группы больных в зависимости от группы риска (Таблица 7).

Показано, что у больных АККЛ всех групп риска терапия по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 позволила достичь высоких показателей выживаемости, превышающих 90%. У больных, получавших стандартную терапию по протоколу NHL-BFM 95, стратифицированных на стандартную и среднюю группы риска, также достигнуты хорошие результаты лечения. Большинство событий были зарегистрированы у пациентов группы высокого риска.

Таблица 7 - Сравнительная оценка эффективности терапии у больных АККЛ в зависимости от группы риска

Показатель	Протокол		p
	NHL-BFM 95	АККЛ НИИ ДОиГ 2003	
Группа стандартного риска*			
ОВ	-	100 %	-
БСВ	-	100 %	-
БРВ	-	100 %	-
Группа среднего риска (NHL-BFM 95, n = 12 пациентов, АККЛ НИИ ДОиГ 2003, n = 15 пациентов)			
ОВ	100 %	100 %	
БСВ	86.2 ± 9.1 %	100 %	0.34
БРВ	90.9 ± 8.7 %	100 %	0.34
Группа высокого риска (NHL-BFM 95, n = 40 пациентов, АККЛ НИИ ДОиГ 2003, n = 32 пациента)			
ОВ	74.6 ± 7.7 %	93.0 ± 4.8 %	0.069
БСВ	59.7 ± 8.3 %	92.3 ± 5.2%	0.005
БРВ	62.9 ± 8.4 %	96.0 ± 3.9 %	0.004

*Примечание: пациентов с АККЛ группы стандартного риска, получавших лечение по протоколу NHL-BFM 95 не было, по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 – 1 пациент.

При статистической обработке данных с использованием многофакторной робастной модели Кокса было показано, что применение нового протокола лечения значительно снижает риск неблагоприятного события по сравнению со стандартной схемой. Отношение рисков (HR), рассчитанное по экспоненте коэффициента регрессии, составило примерно 0,13, что соответствует снижению риска на 87%. Эффект лечения статистически значим (p = 0.006).

Принимая во внимание прогностически неблагоприятное значение экспрессии Т-клеточных маркеров опухолевыми клетками, был проведен анализ выживаемости больных в зависимости от иммунофенотипа опухоли (Таблица 8).

Таблица 8 - Сравнительная оценка эффективности терапии у больных АККЛ в зависимости от иммунофенотипа опухоли

Показатель	Протокол		p
	NHL-BFM 95	АККЛ НИИ ДОиГ 2003	
Т + (NHL-BFM 95, n = 16 пациентов; АККЛ НИИ ДОиГ 2003, n = 28 пациентов)			
ОВ	86.7±6.8%	92.3±5.2 %	0.053
БСВ	68.8 ± 11.6%	91.2±6 %	0.001
БРВ	73.3 ± 11.4%	94.7±5.1 %	0.001
Т – (NHL-BFM 95, n = 36 пациентов; АККЛ НИИ ДОиГ 2003, n = 20 пациентов)			
ОВ	80 ±6.8%	100 %	0.041
БСВ	68.8 ±7.8%	100 %	0.001
БРВ	70.8 ±7.8%	100 %	0.001

На основании данных проведенного анализа было показано, что новый протокол демонстрирует преимущества по показателям БСВ, БРВ по сравнению со стандартной терапией (NHL-BFM 95), включая корректировку на возможные конфаундеры (экспрессия Т-антигенов, группа риска, стадия заболевания). Предполагается, что выявленное преимущество нового протокола связано с отличиями в его составе, включая иную комбинацию химиотерапевтических средств, использование новых препаратов и особенности поддерживающей терапии, при сравнении с протоколом NHL-BFM 95.

Таким образом, применение дифференцированного, иммуноориентированного подхода (протокол АККЛ НИИ ДОиГ 2003) в лечении

больных АККЛ позволило достичь 10-летней ОВ – $95.7 \pm 4.8\%$, БСВ – $94.8 \pm 3.3\%$, БРВ – $97.3 \pm 2.7\%$. При использовании стандартного протокола NHL-BFM 95, не учитывающего иммунологические особенности опухоли, с аналогичной длительностью наблюдения были получены достоверно более низкие показатели: ОВ – $82.0 \pm 5.4\%$, БСВ – $68.6 \pm 6.5\%$, БРВ – $71.4 \pm 6.4\%$.

Результаты стратифицированной модели Кокса с учётом уровня экспрессии Т-клеточных антигенов показали, что новый протокол лечения (АККЛ НИИ ДОиГ 2003) статистически значимо ассоциирован с уменьшением риска неблагоприятного события. Отношение рисков составило 0.14 (95% ДИ: 0.03–0.63), что эквивалентно снижению риска примерно на 86% по сравнению с контрольной схемой лечения. Эффект лечения статистически значим ($p = 0,01$), что подтверждается как по Wald-тесту, так и по логарифмическому правдоподобию и log-rank тесту.

При оценке вероятности выживаемости по комбинациям таких факторов, как экспрессия Т-клеточных антигенов и протокола лечения наблюдается выраженное преимущество протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003 в обеих подгруппах. Особенно значим эффект у пациентов без экспрессии Т-клеточных антигенов, где применение иммуноориентированного лечения сопровождается практически 100% выживаемостью на протяжении периода наблюдения. У пациентов с экспрессией Т-клеточных маркеров также отмечается улучшение показателей при применении нового протокола по сравнению со стандартным лечением, что может свидетельствовать о снижении негативного влияния экспрессии Т-клеточных антигенов на фоне разработанной терапии.

Проведение дифференцированной, иммуноориентированной терапии по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 позволило нивелировать ранее считавшееся неблагоприятное прогностическое значение экспрессии Т-клеточных маркеров при АККЛ и повысить показатели выживаемости больных.

ВЫВОДЫ

1. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) у детей характеризуется преобладанием распространенных (III-IV) стадий (79%), сочетанным поражением экстранодальных и нодальных зон (92%) и классическим морфологическим вариантом (72%). В 98% диагностируется ALK-позитивный вариант заболевания.

2. Проведение терапии ALK-позитивной АККЛ по стандартному протоколу NHL-BFM 95 позволяет достичь 10-летней общей выживаемости (ОВ) в 82.5%, бессобытийной выживаемости (БСВ) – в 68% и безрецидивной выживаемости (БРВ) – в 71.4%.

3. Статистически значимыми прогностически неблагоприятными факторами при анапластической крупноклеточной лимфоме у детей являются экспрессия Т-клеточных маркеров (43%), IV стадия и прогностическая группа высокого риска.

4. Разработанный и внедренный дифференцированный, иммуноориентированный протокол АККЛ НИИ ДОиГ 2003 позволил нивелировать прогностически неблагоприятное влияние экспрессии Т-клеточных маркеров, наличия распространенной стадии, группы высокого риска на показатели выживаемости больных. Проведение терапии ALK-позитивной АККЛ по данному протоколу позволяет достичь 10-летней ОВ, БСВ и БРВ в 95.7%, 94.8% и 97.3% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика АККЛ у детей помимо стандартного морфоиммуногистохимического исследования и цитогенетического исследования (определения транслокации $t(2;5)(p23;q35)$ с вовлечением гена *ALK*) должна включать анализ экспрессии Т-клеточных (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD43) маркеров.

2. Современная терапия АККЛ у детей проводится по риск-адаптированным блоковым программам, учитывающим иммунофенотипические особенности опухоли.

3. Поддерживающая терапия при АККЛ является обязательным компонентом лечебных протоколов, позволяющим улучшить показатели выживаемости больных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время лечение детей с распространенными стадиями АККЛ, вовлечением в опухолевый процесс органов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, экспрессией Т-линейных маркеров на поверхности опухолевых клеток является важной и актуальной задачей с научно-практических позиций.

Полученные в ходе диссертационного исследования данные определяют перспективы дальнейшей разработки темы:

- продолжить анализ непосредственных и отдаленных результатов комплексной терапии больных АККЛ, а также частоту, степень тяжести и сроки развития ранних и поздних осложнений
- определить возможности деэскалации противоопухолевой терапии у пациентов с локализованными стадиями заболевания
- разработать лечебно-диагностическую стратегию лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами АККЛ
- определить значение трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток у пациентов с рецидивом заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Протокол «АККЛ НИИ ДОиГ 2003»: результаты лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей в рамках сравнительного многоцентрового клинического исследования / А.С. Волкова, Т.Т. Валиев, Н.А.

Батманова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т. 68 – № 4. – С. 432–442.

2. Волкова А.С. Дифференцированная, иммуноориентированная терапия анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: обзор литературы и результаты лечения по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003. / Волкова А.С., Валиев Т.Т. // Онкогематология. – 2023. – Т. 2. – № 18. – С. 35–44.