

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Волкова Анастасия Сергеевна**

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Валиев Тимур Теймуразович**

Москва - 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Историческая справка.....	13
1.2 Эпидемиология.....	14
1.3 Клинические характеристики .....	15
1.4 Гистологические характеристики.....	16
1.5 Иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики АККЛ.....	19
1.5 Лечение.....	21
1.6 Факторы неблагоприятного прогноза .....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ .....	32
2.1 Стратификация пациентов на стадии и группы риска в соответствии с протоколом АККЛ НИИ ДОиГ 2003.....	37
2.3 Стратификация пациентов на стадии и группы риска в соответствии с протоколом NHL-BFM 95 .....	44
2.4 Программа лечения NHL-BFM 95.....	45
2.5 Токсичность терапии у детей с анапластической крупноклеточной лимфомой .....	48
2.6 Критерии оценки эффективности терапии.....	49
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ .....	51
3.1 Клинические характеристики больных АККЛ .....	51
3.2 Гистологические, иммуногистохимические и цитогенетические характеристики АККЛ.....	57

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО ПРОТОКОЛАМ АККЛ НИИ ДООИГ 2003 И NHL-BFM 95 У БОЛЬНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ.....	63
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОГРАММ ХИМИОТЕРАПИИ .....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	94
ВЫВОДЫ .....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Схемы противоопухолевой терапии, проводившейся в рамках 2-й и последующих линий лечения.....	115

## ВВЕДЕНИЕ

### 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].

АККЛ относится к высокоагрессивным подвариантам НХЛ с гетерогенной клинической, морфологической, иммунологической и цитогенетической картиной. Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008г., выделяют ALK-позитивную и ALK-негативную АККЛ. По мере накопления клинических, морфо-иммунологических и молекулярно-генетических данных об этом заболевании в 2016г. классификация была дополнена следующими вариантами АККЛ: первичная кожная, и АККЛ, ассоциированная с имплантом молочной железы [Zhang X.R. et al., 2022].

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, таких как CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, реже определяется антиген CD56. 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. Среди иных генов-партнеров *ALK* описаны тропомиозин 3 (TPM3: 1q25), миозин, тяжелая цепь 9 (MYH9: 22q11.2), клатрин, тяжелая цепь (CLTC: 17q23), тропомиозин 4 (TPM4: 19p13.1), и другие. Образование химерного транскрипта приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей STAT3, STAT5, PLC  $\gamma$ , mTOR, EKR, PI3K, MEK, и AKT1, регулирующих клеточный цикл, пролиферацию, апоптоз,

влияющих на процессы неоангиогенеза и клеточного метаболизма [Zhang X.R. et al., 2022, Тилова Л.Р. и др., 2017].

Большинство случаев АККЛ у детей (70-80% случаев) представлены распространенными (III - IV) стадиями, с вовлечением лимфатических узлов (от 70% до 90% и более), в 30-50% – средостения. 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). Так, Детская онкологическая группа (Childrens Oncology Group, COG, США) сообщает о результатах терапии АККЛ III и IV стадий по протоколу ANHL0131: 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 84%, общая выживаемость – 86%. В качестве предикторов неблагоприятного прогноза исследователи выделяют негроидную расу, вовлечение средостения, а также мелкоклеточный гистологический вариант АККЛ [Alexander S. et al., 2014].

Детской группой по изучению рака (Childrens Cancer Group, CCG) была предпринята попытка интенсификации терапии АККЛ с учетом иммуногистохимических особенностей опухоли в виде экспрессии Т-клеточных маркеров (фактор неблагоприятного прогноза). В исследуемую группу были включены пациенты с генерализованными стадиями АККЛ (n=86). В 83% случаев была выявлена экспрессия Т-клеточных маркеров. В терапии применялись препараты, аналогичные используемым при Т-клеточных лимфомах, в том числе пегилированная аспарагиназа. Кроме того, программа лечения включала профилактическое интратекальное введение метотрексата и цитарабина. Результаты 5-летней бессобытийной выживаемости составили 68%, общей выживаемости - 80% [Lowe E.J. et al., 2009].

Итальянская исследовательская группа АIEOP проводила лечение пациентов с АККЛ по протоколу LNH-97, разработанному на основе программы

ВФМ-95 (n=32). Показатели 5-летней общей и бессобытийной выживаемости среди всей когорты пациентов составили 87% и 68% соответственно. Результаты исследования показали, что проведение химиотерапии в блоковом режиме позволяет добиться аналогичных результатов, что и при «продолженных» вариантах лечения, в том числе у пациентов с поражением ЦНС и неблагоприятным лимфогистиоцитарным гистологическим вариантом АККЛ [Pillon M. et al., 2012].

С учетом успехов в изучении иммуноморфологии АККЛ, постоянно ведется поиск новых маркеров, потенциально влияющих на прогноз заболевания. В качестве одного из возможных неблагоприятных маркеров исследователи выделяют антиген CD8. 5-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов с АККЛ и экспрессией CD8 составила 25%, при отсутствии CD8 – 68%. Кроме того, у пациентов с CD8-позитивной АККЛ 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+ 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 [Prokorph 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**

Впервые в России на большом клиническом материале определены клинические и морфо-иммунологические характеристики АККЛ у детей в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2016.

Проведен сравнительный анализ двух групп больных АККЛ, распределенных в соответствии с протоколом лечения, а также сравнительная оценка эффективности двух различных режимов химиотерапии: стандартный

(протокол NHL-BFM 95) и дифференцированный, иммуноориентированный (протокол АККЛ НИИ ДОиГ 2003). Разработаны диагностические критерии для выбора тактики лечения при АККЛ.

Проведена оценка непосредственной и отдаленной эффективности терапии АККЛ у детей в зависимости от иммунологических особенностей опухоли. Среди больных, получавших лечение в соответствии с протоколом АККЛ НИИ ДОиГ 2003 показано значение поддерживающей терапии винбластином, в сравнении с группой больных, получавших лечение по стандартному протоколу, не предполагающему проведение поддерживающей терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В диссертационной работе убедительно показана необходимость терапии больных АККЛ не только в соответствии со стадией и группой риска, но и с учетом иммунологических особенностей заболевания: экспрессии Т-линейных антигенов опухолевыми клетками.

Дифференцированная терапия АККЛ позволила улучшить результаты лечения гетерогенной группы больных, повысить показатели выживаемости пациентов. Показана целесообразность дифференцированного подхода в лечении АККЛ с учетом экспрессии Т-клеточных маркеров на клетках опухоли. Обоснована необходимость учета иммунологических характеристик опухоли для выбора тактики лечения. 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.

## Методология и методы исследования

В исследование включено 100 пациентов с АККЛ в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших обследование и противоопухолевое лечение в отделениях онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1 и 2) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также в других профильных центрах: Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака Минздрава ДНР, г.Донецк, ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница имени Л.И. Соколовой», г. Йошкар-Ола, ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан, г. Баку.

Из 100 больных, 52 пациента получали лечение согласно протоколу NHL-BFM 95 в период с 1994 по 2023 гг, а 48 пациентов – по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 в период с 2003 по 2023 гг. Анализ данных настоящей работы проводился на основании информации о больных на 01.09.2023г. Оценивались возрастно-половые показатели, данные анамнеза жизни и анамнеза заболевания, результаты лабораторно-инструментальных методов обследования (в дебюте заболевания, процессе лечения, после завершения программной терапии), результаты цитологического, гистологического, иммуногистохимического, цитогенетического исследований опухоли. Особое внимание уделено иммунологическим характеристикам опухоли, в первую очередь определению экспрессии Т-клеточных антигенов. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы IBM SPSS Statistics 21.

### **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.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению 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.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

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.

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, отделения клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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 4 публикациях, в том числе 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 106 источников, приложения. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 16 таблицами.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Историческая справка

В 1985 году Н.Stein et al. впервые описали анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ) как крупноклеточную лимфому с анапластической морфологией, характеризующуюся экспрессией антигена Ki-1 (известного в современной литературе как антиген CD30 или TNFRSF8) [1]. При гистологическом исследовании определялось преимущественно паракортикальное поражение лимфатических узлов с очагами некроза и интрасинуоидальным распространением. Цитологические характеристики опухоли были представлены наличием как крупных клеток с плеоморфными ядрами, одним или несколькими ядрышками и обильной, часто вакуолизированной цитоплазмой, так и клеток с округлыми ядрами (обычно содержащими одно ядрышко) и базофильной цитоплазмой. По данным иммуногистохимического исследования, более чем в половине случаев была выявлена экспрессия Т-клеточных маркеров. Также исследователями были описаны варианты крупноклеточных лимфом с В-линейными чертами дифференцировки, экспрессией В- и Т-клеточных маркеров. Данная группа крупноклеточных лимфом с переменными морфоиммунологическими характеристиками была объединена Н.Stein et al. в нозологическую единицу «анапластическая крупноклеточная Ki-1 позитивная лимфома» [1]. Позднее, в 1994 г., в классификации REAL (Revised European American Lymphoma Classification), АККЛ была представлена вариантами с Т/0-клеточными фенотипом, а опухоли с экспрессией В-клеточных маркеров были отнесены к диффузной В-крупноклеточной лимфоме или первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме [3 - 5].

По мере развития молекулярно-генетических методов диагностики, в 1994г. S.Morris и T.Look описали характерную транслокацию  $t(2;5)(p23;q35)$  с образованием химерного гена *NPM-ALK*. В последующие 20 лет в номенклатуру были введены термины «ALK-позитивная АККЛ» и «ALK-негативная АККЛ», а в 2001г. обе нозологии были включены в классификацию опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ [1, 4]. В настоящее время, согласно 5 пересмотру классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (2022г.) ALK-негативная АККЛ рассматривается отдельно от ALK-позитивного варианта в качестве самостоятельного заболевания с отличающимся патогенезом и клиническим течением. Также в классификации выделяется вариант АККЛ, ассоциированный с имплантом молочной железы. Первичная кожная форма АККЛ рассматривается в составе периферических Т-клеточных кожных лимфом [6].

## 1.2 Эпидемиология

АККЛ составляет до 10-15% от всех неходжкинских лимфом у детей, уступая лимфоме Беркитта и лимфобластным лимфомам из клеток-предшественниц. Средняя частота встречаемости составляет 1,2 случая на 1000000 детей в возрасте до 15 лет. Чаще заболевание диагностируется у лиц мужского пола (соотношение мальчики:девочки составляет 6,5:1). Среди молодых взрослых (25-34 лет) АККЛ составляет около 2 случаев на 1000000 населения. В Европе диагностируется в среднем 80 новых случаев в год.

ALK-позитивная АККЛ встречается, как правило, в первых трех декадах жизни, в отличие от ALK-негативной АККЛ (часто в более старшем возрасте: 40-65 лет).

Особенностью АККЛ в педиатрической когорте больных является преобладание ALK-позитивного варианта АККЛ (не менее 90%), тогда как среди взрослых - до 50-60% случаев АККЛ представлены ALK-негативным вариантом [6 - 12].

ALK-позитивный вариант АККЛ отличается большей химиочувствительностью, и результаты лечения этой группы больных лучше, чем у ALK-негативных – в зависимости от режима лечения, бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов с ALK+ АККЛ достигает 65-75%, тогда как у пациентов с ALK-негативной АККЛ показатели БСВ не превышают 45% [6 – 8; 13 - 16].

### 1.3 Клинические характеристики

У большинства пациентов (50–70%) выявляются распространенные (III–IV) стадии заболевания с поражением периферических, медиастинальных, и/или абдоминальных лимфатических узлов; часто встречается экстранодальное поражение. Согласно данным мировой литературы, наиболее часто поражается кожа (8–21%), кости (12–17%), мягкие ткани (17–21%), легкие (6–13%), печень (3–17%), селезенка (8–21%), костный мозг (0–16%). У 75% пациентов выявляются В-симптомы [15 - 23].

В редких случаях у пациентов с мелкоклеточным гистологическим вариантом заболевания возможен дебют заболевания по так называемому лейкоемическому типу. Так, например, D.Graetz et al. описали течение ALK-позитивного варианта АККЛ у 16-месячного мальчика. Лабораторно отмечался лейкоцитоз  $259 \times 10^9/\text{л}$ , в образцах периферической крови были выявлены атипичные лимфоциты с преобладающей популяцией клеток мелкого и среднего размеров, с ядром неправильной/складчатой формы; кроме того, в периферической крови были выявлены крупные клетки с вакуолизированной цитоплазмой. При проведении проточной цитометрии была верифицирована T-линейная принадлежность опухолевых клеток с экспрессией CD2, CD4, CD5, CD13, HLA-DR, CD3. При иммуногистохимическом исследовании отмечалась экспрессия антигена CD30, цитотоксических маркеров TIA-1, granzyme B, а также цитоплазматическая экспрессия ALK [24, 25].

## **1.4 Гистологические характеристики**

АККЛ характеризуется морфологической гетерогенностью и широким спектром цитологических и иммунологических характеристик. В настоящее время описано 5 основных морфологических вариантов АККЛ, характеризующихся вариабельностью размеров опухолевых клеток, разнообразием клеточного состава. Тем не менее, при каждом из морфологических вариантов определяются так называемые «типичные» клетки – это крупные клетки с подково- или почкообразным ядром и обильной цитоплазмой, экспрессирующие антиген CD30, и, более чем в 90% в педиатрической популяции – антиген ALK [1; 26-32].

### **Классический (common) вариант**

Классический морфологический вариант АККЛ составляет до 60% от всех случаев заболевания. При цитологическом исследовании выявляются типичные для АККЛ крупные клетки с подково- или почкообразным ядром; кроме того, в гистологической картине возможно выявление многоядерных клеток, морфологически напоминающих клетки Березовского-Рид-Штернберга. Характерно обилие цитоплазмы (по сравнению с другими неходжкинскими лимфомами), которая может быть амфифильной, эозинофильной или базофильной. Не менее чем в 75% случаев наблюдается вовлечение синуса лимфатического узла с периваскулярным распространением [27, 33].

### **Мелкоклеточный вариант**

Впервые мелкоклеточный вариант АККЛ был описан М. Kinney et al. в 1993г. как первичная Ki-1-позитивная Т-клеточная лимфома с отличными от типичной АККЛ гистологическими характеристиками и транслокацией t(2;5)(p23;q35). При гистологическом исследовании мелкоклеточного варианта АККЛ крупные типичные клетки составляют небольшой процент от всего

клеточного состава, а доминирующая популяция представлена клетками мелкого и среднего размеров с вариабельной экспрессией антигена CD30. При этом гистологическом варианте крупные типичные клетки располагаются в непосредственной близости от сосудов [34, 35].

### **Лимфогистиоцитарный вариант**

Лимфогистиоцитарный вариант АККЛ составляет до 10% от всех случаев заболевания. Он характеризуется наличием опухолевых клеток, расположенных среди лимфоцитов и гистиоцитов. Типичные опухолевые клетки, как и при мелкоклеточном варианте, могут быть сгруппированы вблизи сосудов. В 1990г. S.Pileri et al. впервые описал лимфогистиоцитарный вариант АККЛ как «лимфогистиоцитарную Т-клеточную лимфому» (анапластическую крупноклеточную лимфому CD30+/Ki-1+ с большим количеством реактивных гистиоцитов). Изначально, с учетом отличных от классического варианта АККЛ гистологических характеристик, данный вариант АККЛ рассматривался как отдельная нозологическая единица – лимфогистиоцитарная лимфома. В 1997г., после появления в классификации REAL данных об экспрессии опухолевыми клетками антигена ALK и обнаружения транслокации t(2;5)(p23;q35), лимфогистиоцитарная лимфома стала рассматриваться в качестве морфологического варианта АККЛ. В 1998г. G. Ott et al. описали наличие транслокации t(2;5)(p23;q35) и соответствующего транскрипта *NPM-ALK* при лимфогистиоцитарном варианте АККЛ, что подтвердило его молекулярно-биологическое сродство с другими вариантами АККЛ [36-40].

### **Ходжкинподобный вариант**

Ходжкинподобный вариант АККЛ морфологически напоминает картину при нодулярном склерозе классической лимфомы Ходжкина (ЛХ). Исторически данный вариант был выделен не только в связи с морфологическим сходством с

ЛХ, но и с учетом определенных клинических особенностей – часто при ходжкиноподобном варианте АККЛ происходит поражение средостения, заболевание может носить относительно локализованный характер, что нередко встречается при ЛХ. В настоящее время, с учетом развития молекулярно-генетических методов диагностики, наличия перестроек гена *ALK* и определения Т/НК-линейного иммунофенотипа при ходжкиноподобном варианта подтверждает его принадлежность к АККЛ, тогда как ЛХ является опухолью В-клеточного происхождения.

При гистологическом исследовании для ходжкиноподобного варианта АККЛ характерно выявление нодулеподобных структур, разделенных участками фибросклероза. Определяется значительное количество неопластических клеток, морфологически схожих с клетками Березовского-Рид-Штернберга, либо с лакунарными клетками при ЛХ. Визуализируются также «классические» крупные клетки среди реактивного микроокружения, представленного малыми лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами [34-44].

### **Смешанный гистологический вариант**

До 30% всех случаев *ALK*-позитивной АККЛ представлены смешанной гистологической картиной в виде сочетания классического гистологического варианта с мелкоклеточным или лимфогистиоцитарным. Другие редкие варианты АККЛ включают саркоматоидный, крупноклеточный, перстневидный.

### **Саркоматоидный гистологический вариант**

Саркоматоидный вариант АККЛ встречается крайне редко, и патоморфологи, с учетом схожей с мягкотканными саркомами гистологической картины – веретенновидными опухолевыми клетками, зачастую приводят неверное заключение. Этот вариант АККЛ был впервые описан J. Chan et al. в 1990г. как редкий случай АККЛ с саркоматоидным паттерном роста, вовлечением

подкожно-жировой клетчатки и лимфатического узла. Гистологическая картина характеризовалась высокой клеточностью, и было обнаружено, что частично миксоидный компонент с опухолевыми клетками образует манжеты вокруг кровеносных сосудов по типу «розеток». Клеточный состав был представлен мелкими лимфоцитами, эозинофилами, а также плеоморфными округлыми, овальными или веретеновидными опухолевыми клетками [19, 45, 46, 47].

### **1.5 Иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики АККЛ**

Использование анти-CD30 и анти-ALK антител значительно повысило точность диагностики ALK-позитивной АККЛ. Как правило, при классическом варианте АККЛ выявляется стойкая экспрессия этих маркеров, но при мелкоклеточном и лимфогистиоцитарном вариантах АККЛ антигены CD30 и ALK могут выявляться только в небольшой части клеток. Более того, при мелкоклеточном варианте АККЛ небольшие опухолевые клетки могут быть CD30-негативны или слабоположительно экспрессировать CD30 [48].

CD30 представляет собой трансмембранный протеин, который относится к семейству рецепторов фактора некроза опухоли. Он экспрессируется на поверхности активированных В- и Т-лимфоцитов, а также выявляется на клетках опухолей гемопоэтического происхождения, изредка – на клетках солидных опухолей (например, эмбриональная карцинома). Антигенная стимуляция CD30 приводит к активации большого количества сигнальных путей, в том числе с участием транскрипционных факторов NFκ-B, jun-B, что приводит к появлению антиапоптотических свойств опухолевых клеток [11, 49, 50].

Еще одним из диагностически значимых маркеров АККЛ является белок ALK, кодируемый геном *ALK*, который расположен в локусе 2p23. Белок ALK принадлежит к семейству тирозинкиназных рецепторов и участвует в развитии нервной системы у человека. В нервных клетках взрослого человека выявляется слабая экспрессия ALK. Выявление экспрессии ALK практически в 100% случаев

коррелирует с обнаружением хромосомных перестроек с участием этого гена [51-58].

К другим иммуногистохимическим особенностям АККЛ относится переменная экспрессия Т-клеточных маркеров: CD3 (11%), CD4 (46%), CD8 (8%), CD2 (22%), CD5 (36%), в случаях, когда на опухолевых клетках не выявлены Т-клеточные маркеры, АККЛ характеризуется «нулевым» иммунофенотипом (Таблица 1). Практически в 100% случаев определяется клональная перестройка генов цепей Т-клеточного рецептора, что свидетельствует о Т-линейной принадлежности АККЛ [59-64].

**Таблица 1** - Дифференциально-диагностические иммуногистохимические характеристики ALK-позитивной АККЛ

Характерные маркеры	Маркеры, не характерные для АККЛ
CD30 (цитоплазматический), EMA, CD2, CD4, CD5, TIA1, granzyme B, perforin, CD45, CD45RO, CD61, CD25, BNH9	CD15, CD20, CD79a, cytokeratin, bcl2, PAX5 / BSAP, PGM1, EBV (EBER & LMP1)

АККЛ характеризуется специфической хромосомной транслокацией t(2;5)(p23;q35), образующейся при слиянии генов *ALK* (2-я хромосома) и *NPM* (5-я хромосома). Образование химерного транскрипта *NPM-ALK* приводит к активации большого количества сигнальных путей, регулирующих процессы клеточной пролиферации, клеточной гибели, в том числе RAS/RAF/MEK/ERK1/2, JAK/ STAT, PI3K/AKT. В 15-20% случаев возможны иные хромосомные транслокации: t(1;2)(q21;p23) (химерный транскрипт *TPM3-ALK*); inv(2)(p23;q35) (химерный транскрипт *AT1C-ALK*); t(2;3)(p23;q21) (химерный транскрипт *TFG-ALK*); t(2;19)(p23;q13.1) (химерный транскрипт *TPM4-ALK*); t(2;X)(p23;q11-12)

(химерный транскрипт *MSN-ALK*), t(2;17)(p23;q23) (химерный транскрипт *CLTCL-ALK*) [64-72].

### 1.5 Лечение

Прошло более 30 лет с момента первого описания АККЛ Н.Stein et al. в 1985г, однако в настоящее время «золотой стандарт» терапии этого заболевания у детей не определен. Применялись различные подходы в терапии АККЛ: как короткие «блоковые» схемы, так и протоколы, подобные лечению ОЛЛ, предполагающие длительный режим терапии (Таблица 2) [72, 73].

**Таблица 2 - Результаты лечения АККЛ у детей по современным протоколам терапии**

Протокол	Критерии включения	Число пациентов	БСВ	ОВ	Комментарии	Автор
NHL-BFM 90 (1990-1995)	Все стадии, возраст <18 лет	89	76% (5-летняя)	Не оценивалась	Основные отличия от использовавшихся ранее протоколов – применение дексаметазона, ифосфамида, 24-часовое введение метотрексата, проведение интратекальной химиотерапии (метотрексат, цитарабин, преднизолон)	74
UKCCSG NHL 9000 (1994-1998)	Все стадии, возраст <18 лет	72	59% (5-летняя)	65% (5-летняя)	Основные отличия от протокола группы BFM – отказ от использования ифосфамида, включение большего количества пациентов с распространенными стадиями	75
POG 9315 (1994-2000)	Все стадии, возраст <22 лет	86	71.8% (4-летняя)	88.1% (10-летняя)	Схема АРО в альтернирующем режиме с антиметаболитами. Не отмечено улучшения ОВ, БСВ.	76
LNH-92 (1993-1997)	Все стадии, возраст <15 лет	34	65% (10-летняя)	85% (10-летняя)	Проведение поддерживающей терапии (6-МР, метотрексатом) в течение года	77, 78
EICNHL ALCL-99 (1999-2006)	Все стадии, кроме больных АККЛ 1 группы риска или с вовлечением ЦНС.	352	74.1% (2-летняя)	92.5% (2-летняя)	Токсичность при введении метотрексата в течение 3 часов была меньше, чем при 24-часовом режиме введения, но показатели БСВ в двух группах не различались.	79

ALCL-99 (1999-2006)	Все стадии, кроме больных АККЛ 1 группы риска или с вовлечением ЦНС. Возраст пациентов <22 лет.	217	71% (2-летняя)	94% (2-летняя)	Использование винбластина в поддерживающей терапии значительно увеличило срок до возникновения рецидива, но не снизило риск его возникновения	80
CCG-5941 (1996-2001)	I – IV стадии АККЛ, вовлечение средостения, поражение костей. Возраст пациентов <21 года	86	68% (5-летняя)	80% (5-летняя)	Впервые в терапии АККЛ использована ПЭГ-аспарагаза, однако показатели ОВ и БСВ не превысили ранее достигнутых.	81
LNH-97 (1997-2000)	Все стадии, возраст <18 лет	32	68% (5-летняя)	87% (5-летняя)	Изменения принципа терапии по сравнению с LNH-92. Предпочтение В-NHL-ориентированным режимам. Результаты лечения достоверно не изменились.	82

Продолжение таблицы 2

ANHL013 1 (2004- 2008)	III, IV стадии заболевания. Возраст <21 года.	125	76% (3- летняя)	85% (3- летняя)	Замена 3 введений винкристина на 1 введение винбластина не привело к улучшению показателей выживаемости	83
ANHL12P 1 BV (2013- 2017)	II, III, IV стадии заболевания. Возраст <22 лет.	68	79.1% (2- летняя)	97.0% (2- летняя)	Использование таргетной терапии BV в составе первой линии ПХТ не привело к повышению показателей выживаемости	84
ANHL12P 1 CZ (2013- 2019)	II, III, IV стадии заболевания. Возраст <22 лет.	66	76.8% (2- летняя)	95.2% (2- летняя)	Использование таргетной терапии CZ в составе первой линии ПХТ не привело к повышению показателей выживаемости	85

Примечание: BV – брентуксимаб ведотин, ПХТ – полихимиотерапия, CZ – кризотиниб, 6-MP – 6-меркаптопурин

Впервые в отдельную терапевтическую группу АККЛ была выделена в протоколе NHL-BFM 90. Стратификация пациентов на группы риска проводилась в зависимости от стадии заболевания и объема резекции опухоли в ходе биопсии. При иммуногистохимическом исследовании оценивалась экспрессия Т-клеточных маркеров, однако иммунофенотипические особенности опухоли не влияли на выбор терапевтической стратегии. Схема лечения предполагала проведение от 3 до 6 курсов ПХТ, в зависимости от стадии и группы риска. Одним из основных препаратов для лечения был метотрексат, доза которого составляла от 500 мг/м<sup>2</sup> для группы К1 и до 5000 мг/м<sup>2</sup> для групп К2, К3, режим введения – 24-часовая инфузия с обязательным лекарственным мониторингом и введения антидота (фолината кальция). Доза цитарабина составила 150 мг/м<sup>2</sup> для групп К1, К2 и для группы К3 – 2000 мг/м<sup>2</sup>. Подобный подход позволил достичь 5-летней БСВ в 76% (для всей группы больных), для групп К1, К2 и К3 - 100%, 73% ± 6%, и 79% ± 11% соответственно. Структура событий представлена рефрактерными формами заболевания (2,2%) и рецидивами (22,4%), развившимися преимущественно в первые 15 месяцев от окончания терапии. С учетом небольшой длительности лечения (от 2 до 5 месяцев), а также достигнутых показателей выживаемости, сопоставимых с результатами использовавшихся ранее программ, настоящий протокол стал регулярно применяться в терапии АККЛ [74, 86].

Исследовательской группой UKCCSG (The United Kingdom Children's Cancer Study Group) в 2002г. были представлены результаты лечения пациентов с АККЛ. После стадирования пациентов согласно классификации St Jude, проводилась терапия в объеме: 8 блоков для I стадии (доза метотрексата 1000 мг/м<sup>2</sup>), для стадий II, III, IV (без вовлечения ЦНС) – 5 блоков (доза метотрексата 3000 мг/м<sup>2</sup>), у пациентов с вовлечением ЦНС терапия была интенсифицирована: доза метотрексата составила 8000 мг/м<sup>2</sup>, цитарабина – 3000 мг/м<sup>2</sup>. 5-летняя ОВ оказалась 65%, 5-летняя БСВ – 59%. Рецидивы отмечены в 18% и развивались преимущественно в первые 5 месяцев от начала лечения. Исследователи отмечают, что, помимо отказа от использования ифосфамида, в остальном состав блоков ПХТ, дозы и режим введения препаратов значимо не отличался от

таковых, рекомендованных группой BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) в протоколах NHL-BFM 90/95. Полученные более низкие показатели выживаемости (в сравнении с программой NHL-BFM 90) могут быть объяснены преобладанием пациентов с распространенными стадиями заболевания [75].

Одним из первых исследований, в котором использовался протокол, подобный лечению ОЛЛ, предполагающий длительный режим терапии, стала программа POG APO 9315. В него были включены пациенты с распространенными (III, IV) стадиями АККЛ. Все пациенты получали 28-дневную индукционную терапию с использованием винкристина, доксорубина, преднизолона (режим APO), трех интратекальных введений метотрексата в возрастной дозировке. В зависимости от ветви рандомизации, пациентам проводилась поддерживающая терапия в режиме APO с 6-меркаптопурином каждые 3 недели или APO в альтернирующем режиме с высокодозным метотрексатом ( $1000 \text{ мг/м}^2$ ) и высокодозным цитарабином ( $500 \text{ мг/м}^2$ ). Длительность лечения составила 12 месяцев. 4-летняя БСВ и ОВ для всех пациентов составила 71.8% и 88.1% соответственно. Не было выявлено значительных различий в показателях БСВ в зависимости от ветви рандомизации ( $p = 0.70$ ) [76].

ОЛЛ-ориентированный подход также был применен в исследовании AIEOP LNH-92. Отличительной особенностью данной программы стало использование препаратов L-аспарагиназы. Важно отметить, что всем пациентам проводилось иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии T-клеточных маркеров, однако иммунофенотипические особенности опухоли не влияли на выбор тактики терапии. Программа лечения включала 4-недельный этап индукции с использованием винкристина, даунорубина, преднизолона, циклофосфида; на этапе консолидации проводилась терапия с использованием тиогуанина, цитарабина, L-аспарагиназы, метотрексата (дозировка  $2000 \text{ мг/м}^2$  в виде двухчасовой инфузии). Следующим этапом программного лечения была консолидация ремиссии и если после данного этапа отмечалась остаточная опухоль с максимальными размерами более 5 см, пациентам проводилась лучевая

терапия на данную опухоль в суммарной очаговой дозе (СОД) 25 Гр. Протокол предполагал использование поддерживающей терапии с включением химиопрепаратов по типу «дуплетов»: циклофосфамид/этопозид, метотрексат/6-меркаптопурин, цитарабин/VM-26 (тенипозид), винкристин/дексаметазон. После публикации работы J.A. Lopez-Andrew et al., посвященной развитию вторых опухолей у лиц, получавших препараты группы эпиподофиллотоксинов, поддерживающая терапия проводилась только с использованием метотрексата и 6-меркаптопурина. Полный ответ был достигнут у 88% пациентов, однако у практически четверти пациентов (24%) развился рецидив, с медианой времени от установки диагноза в 26 месяцев. Были достигнуты показатели 8-летней ОВ  $85\% \pm 6\%$  и БСВ  $65\% \pm 8\%$  для всей группы больных [77, 78].

Важно отметить, что уже в последующих программах - AIEOP LNH-97, исследователями была предпринята попытка улучшения показателей выживаемости путем использования интенсивного «блокового» режима, основой которого стал протокол NHL-BFM 95. Еще одним важным достижением в лечении АККЛ стал отказ от лучевой терапии, поскольку ее проведение не улучшило результаты выживаемости больных. Несмотря на достаточно быстрое достижение полного ответа (медиана 2,2 месяца от момента постановки диагноза) более чем у 90% пациентов, у 25% пациентов с полным ответом в течение полугода развился рецидив. 5-летняя ОВ и БСВ составили 87% и 68%, что соответствует полученным ранее данным [82].

Результаты исследования ALCL99 привели к значительным изменениям в подходах к терапии АККЛ. Блоковая схема протокола была основана на программе NHL-BFM 90. Одной из целей этого международного, многоцентрового исследования стало сравнение эффективности и токсичности двух разных режимов введения метотрексата: в дозировке  $1000 \text{ мг/м}^2$  в течение 24 часов с интратекальной терапией и в дозировке  $3000 \text{ мг/м}^2$  в течение 3 часов без интратекальной терапии. Дополнительно, для пациентов группы высокого риска (с вовлечением в опухолевый процесс органов средостения, кожи, внутренних органов) проводилась повторная рандомизация на группу пациентов, которая

получала винбластин  $6 \text{ мг/м}^2$  в каждом блоке и в дальнейшем – в составе поддерживающей терапии, и на группу пациентов, которая винбластин не получала. Согласно результатам по первой ветви рандомизации, режим и доза метотрексата не повлияли на результаты выживаемости: так, с медианой наблюдения в 3,8 лет, была получена БСВ в 73,7% и 74,5%, ОВ в 90,1% и 94,9% для групп с 24-часовым и 3-часовым введением метотрексата соответственно.

Согласно второй ветви рандомизации, у пациентов, получавших винбластин, наблюдались значительные отличия в 1-летней БСВ – 90,9% по сравнению с группой пациентов, которая винбластин не получала – 73,8% ( $p=0,02$ ). Тем не менее, уже к концу 2 года наблюдения, спустя год от окончания поддерживающей терапии, показатели БСВ практически не различались – 72,5% и 70,1% для двух групп соответственно. Таким образом, было продемонстрировано, что винбластин способен «отложить» время наступления рецидива, но не снизить риск его возникновения [79, 80].

В исследовании CCG-5941 был впервые использован Т-ОЛЛ-ориентированный подход к терапии АККЛ, в том числе с использованием ПЭГ-аспарагиназы. После этапа индукции (преднизолон, винкристин, даунорубицин, циклофосфамид, ПЭГ-аспарагиназа), пациентам проводился этап консолидации (преднизолон, винкристин, этопозид, 6-тиогуанин, высокодозный цитарабин, метотрексат  $1000 \text{ мг/м}^2$  в режиме введения за 24ч, ПЭГ-аспаргаза). Длительность каждого из этапов лечения составляла 20 дней. Программа терапии также включала поддерживающий этап – 6 курсов с использованием всех ранее применявшихся препаратов (интервалы между курсами составляли 7 недель). 5-летняя БСВ составила 68%, ОВ - 80%. События отмечены в 29%, из которых рецидивы составляли 21%, преимущественно ранние. Таким образом, в сравнении с ранее представленными программами, Т-ОЛЛ-ориентированный подход не продемонстрировал своего преимущества при анализе показателей многолетней выживаемости больных [82].

В протоколе ANHL0131 исследователи оценивали возможность улучшения показателей выживаемости при проведении поддерживающей терапии в режиме

АРО с метотрексатом  $60 \text{ мг/м}^2$  и 6-меркаптопурином при замене 3 введений винкристина на 1 введение винбластина в рамках курса АРО. Пациенты были разделены на 2 группы, каждой из которых проводилась стандартная 28-дневная индукционная терапия в режиме АРО, после чего, в зависимости от ветви рандомизации, больные получали поддерживающую терапию - 15 циклов с интервалом каждые 3 недели. Для ветви рандомизации со стандартной поддерживающей терапией АРО 3-летняя БСВ и ОВ составили 74% и 84%, для АРО с винбластином - 79% и 86%. Гематологическая токсичность в группе с модифицированной поддерживающей терапией была выше, в связи с чем доза винбластина была уменьшена с  $6 \text{ мг/м}^2$  до  $4 \text{ мг/м}^2$ . Результаты данного подхода не показали убедительных преимуществ по сравнению с ранее проводившимися программами [83].

Таким образом, «золотой стандарт» терапии АККЛ у детей в настоящее время не определен. Ни одна из проводившихся схем лечения не показала своего преимущества. С учетом имеющихся данных об иммунофенотипических особенностях АККЛ, использование таргетных препаратов потенциально может улучшить результаты лечения. Одной из потенциальных мишеней для таргетной терапии АККЛ стал активационный антиген CD30, который экспрессируется в 100% случаев. Brentuximab vedotin – моноклональное антитело к CD30, конъюгированное с монометилауристатином Е [84]. F.Locatelli et al. привели результаты терапии брентуксимабом ведотином в монорежиме из расчета  $1,8 \text{ мг/кг}$  у пациентов с рефрактерной/рецидивной АККЛ. 43% пациентов достигли полного ответа, 12% - частичного. Среднее количество введений препарата было 9 [85].

Кроме того, в мировой литературе описан опыт использования ингибиторов ALK I поколения у пациентов с АККЛ, преимущественно с рефрактерными/рецидивными формами. Китайская исследовательская группа представила результаты терапии рефрактерной/рецидивной АККЛ с применением ингибитора ALK (кризотиниба) и винбластина. После первого введения

препаратов у 62,9% пациентов наблюдался полный ответ, еще у 23,1% - после последующих. Средняя длительность полного ответа составила 14 месяцев [86].

Y.P. Mossé et al. продемонстрировали эффективность кризотиниба в монорежиме у пациентов с рефрактерной/рецидивной АККЛ. У 80% участников исследования был подтвержден полный ответ, при средней длительности терапии 2,79 лет [87].

Несмотря на успешное использование таргетных препаратов в качестве второй линии терапии АККЛ, их применение в рамках первичного лечения не привело к повышению показателей выживаемости. Так, в исследовании ANHL12P1 проводилась рандомизация на 2 группы пациентов, в зависимости от включения брентуксимаба ведотина или кризотиниба в схему лечения. Всем пациентам проводилась циторедуктивная префаза и 6 курсов ПХТ, аналогичных программе ALCL99. 2-летняя БСВ у пациентов, получавших брентуксимаб ведотин, составила 79.1%, 2-летняя ОВ – 97.0%. У пациентов, получавших кризотиниб, были достигнуты аналогичные показатели выживаемости: 2-летняя БСВ - 76.8%, 2-летняя ОВ – 95.2% [84, 85].

## **1.6 Факторы неблагоприятного прогноза**

Поиск факторов, свидетельствующих о плохом прогнозе при АККЛ, остается актуальной задачей для исследователей. В протоколе NHL-BFM 90 наличие В-симптомов ( $p = 0,04$ ) поражения легких ( $p = 0,03$ ), спленомегалия ( $p = 0,04$ ) расценивались как факторы, повышающие риск развития рецидива, а в протоколе CCG 5941 в качестве фактора неблагоприятного прогноза выделялось поражение костного мозга. Европейская группа по изучению АККЛ проанализировала результаты лечения пациентов по протоколам групп BFM, SFOP и UKCCSG за период с 1987 по 1997гг. По результатам анализа, поражение медиастинальных лимфатических узлов, внутренних органов и вовлечение кожи было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. В то же время, результаты терапии по протоколу ALCL99, не подтвердили полученные ранее результаты:

при проведении многофакторного анализа, только гистологический вариант АККЛ (мелкоклеточный/лимфогистиоцитарный) был достоверно ассоциирован с неблагоприятным прогнозом ( $p < 0.0001$ ) [88].

В 2013г. D. Abramov et al. сообщили о более низких показателях выживаемости у пациентов с CD8+ АККЛ, а также о более частой принадлежности таких пациентов к клиническим группам высокого риска. Так, 5-летняя БСВ у пациентов с АККЛ и экспрессией CD8 составила  $25 \pm 10\%$ ;  $p=0.001$ , у пациентов без экспрессии CD8 -  $68 \pm 5\%$ ; 5-летняя ОВ составила 55% и 84%, соответственно ( $p=0.003$ ) [89 – 94].

Важно отметить, что несмотря на имеющиеся знания о прогностически неблагоприятном значении экспрессии Т-клеточных маркеров, научно-практического применения эти данные не получили: при анализе мировой литературы с уверенностью можно констатировать факт отсутствия в реальной клинической практике дифференцированных программ терапии, адаптированных к характеристикам опухолевой клетки и спектру экспрессируемых антигенов.

Использование различных подходов к лечению АККЛ – как «блоковых» схем терапии, в том числе с использованием таргетных препаратов (брентуксимаба ведотина, ингибиторов ALK) в первой линии, так и программ, подобных терапии ОЛЛ – привело к достижению показателей общей и бессобытийной выживаемости 70-80%, однако сохраняется высокая частота рецидивов – до 25-30% в первый год после окончания лечения. С учетом достигнутых успехов в изучении молекулярно-биологических, иммунофенотипических особенностей АККЛ, улучшения результатов терапии можно достичь путем модификации тактики лечения в зависимости от характеристик опухоли. Многообещающим является создание дифференцированного протокола терапии, который будет учитывать экспрессию прогностически значимых маркеров опухолевой клетки, в том числе Т-клеточных антигенов.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ**

В диссертационной работе проведен анализ клинических данных 100 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с впервые установленным диагнозом анапластическая крупноклеточная лимфома, проходивших обследование и противоопухолевое лечение в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1, (заведующий отделением — д.м.н., Т.Т. Валиев) и № 2 (заведующая отделением — к.м.н., Н.А. Батманова) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (директор — д.м.н., проф. С.Р. Варфоломеева), г. Москва, отделении онкогематологии (заведующая отделением — С.А. Юлдашева) Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака Минздрава ДНР (главный врач — И.Н. Джансыз), г. Донецк, отделении онкогематологии (заведующий — С.Л. Сабанцев) ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница имени Л.И. Соколовой» (главный врач — С.Н. Старикова), г. Йошкар-Ола, отделении онкологии №2 (заведующая отделением — И.В. Осипова) ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (главный врач — А.И. Зиятдинов), г. Казань, детском отделении химиотерапии (заведующий отделением — к.м.н., Г.А. Алескерова) Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан (главный врач — А.А. Керимли), г. Баку, в период с 1994 по 2023гг. 52 пациента получали лечение согласно протоколу NHL-BFM 95, а 48 пациентов — по дифференцированному иммуноориентированному протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 (с 2003 по 2023 гг.), разработанному и внедренному в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

После завершения стационарного этапа лечения, во время проведения поддерживающей терапии и на протяжении дальнейшего периода ремиссии пациенты находились под наблюдением в научно-консультативном отделении (заведующая отделением — к.м.н. С.Н. Михайлова) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в соответствующих научно-консультативных отделениях г. Йошкар-Олы, Казани, Донецка, Баку. Катамнестические данные больных были получены в организационно-методическом отделе (заведующий — к.м.н. А.А. Малахова) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, соответствующих организационно-методических отделах г. Йошкар-Олы, Казани, Донецка, Баку. Анализ данных настоящей работы проводился на основании информации о больных на 01.09.2023г.

При поступлении у каждого пациента проводился сбор анамнеза жизни (данные акушерского и неонатального анамнеза, анамнеза жизни, в том числе данных наследственного, эпидемиологического, аллергологического анамнеза). Анамнез заболевания включал сбор данных о давности дебюта болезни и последовательности развития симптомов в рамках клинической картины. Проводился физикальный осмотр, включавший оценку статуса больного по всем органам и системам.

Лабораторные методы диагностики были представлены следующими исследованиями: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин (общий и его фракции), АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, мочевины, мочевого кислоты, фосфора, креатинина, панкреатической амилазы, электролиты: калий, натрий, кальций, хлор), коагулограмма (АЧТВ, МНО, фибриноген, протромбиновое время), иммунологическое исследование (группа крови, резус-фактор, фенотип, непрямая проба Кумбса), цитологическое исследование пунктатов костного мозга, цитологическое и биохимическое исследование спинномозговой жидкости.

Исследование опухолевого субстрата пациентов, получавших противоопухолевое лечение в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (85 больных, 85%), включало цитологическое исследование (78 больных, 91,8%), гистологическое (85 больных, 100%), иммуногистохимическое (85 больных, 100%), цитогенетическое исследования (10 больных, 11,8%). Пересмотр гистологических препаратов и проведение иммуногистохимического исследования проведено в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова у всех больных, получавших лечение вне НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Цитологическое исследование мазков костного мозга и отпечатков биоптатов опухоли проводилось в условиях лаборатории клинко-диагностической централизованного научно-клинического лабораторного отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (заведующий отделом – Климанов И.А.). Окраска цитологических препаратов проводилась по Романовскому-Гимзе по стандартной методике.

Гистологическое исследование опухолевой ткани проводилась в условиях патологоанатомического отделения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (заведующий – д.м.н., Д.В. Рогожин). Исследуемый гистологический материал был получен при проведении биопсии в условиях НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России у 73 пациентов (86%), у 12 (14%) – выполнены биопсии по месту жительства с дальнейшим пересмотром в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Проводилось гистологическое исследование с оценкой морфологического варианта опухоли (классический, мелкоклеточный, лимфогистиоцитарный).

В рамках иммуногистохимического исследования выполнялась оценка экспрессии ALK, CD30, Т-клеточных маркеров (CD2, CD3, CD4, CD5, CD8), Ki-

67, T1A1, гранзима В, перфорина в условиях патологоанатомического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (заведующий – д.м.н., Д.В. Рогожин).

В качестве метода цитогенетического исследования, направленного на определение высокоспецифичной для АККЛ транслокации  $t(2;5)(p23;q35)$ , проводилась флюоресцентная гибридизация *in situ* в условиях лаборатории цитогенетики НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (заведующий лабораторией — к.б.н. П.Б. Копнин).

Для оценки распространенности опухолевого процесса проводилось инструментальное обследование, включавшее УЗИ, КТ, МРТ - 73% больных и радионуклидные методы исследования (ПЭТ/КТ с 18-ФДГ) - 27%.

Рентгенологические, ультразвуковые и МРТ-исследования выполнялись в условиях детского отделения рентгениягностики НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (заведующая отделением - к.м.н., доцент, Е.В. Михайлова).

Рентгенография органов грудной клетки была выполнена у 85 пациентов (85%) с диагностической целью (оценка состояния костных структур, легких, размеров средостения), а также с целью контроля положения центрального венозного катетера. Для проведения исследования использовался рентгеновский аппарат Siemens Luminos RF Classic.

Рентгеновская компьютерная томография была выполнена 80 пациентам (80%). Больным с вовлечением в патологический процесс средостения, органов брюшной полости, внутривенно дополнительно вводился йодсодержащий контрастный диагностический препарат. При необходимости определения вовлечения в патологический процесс стенок кишечника, помимо внутривенного контрастирования, проводился прием йодсодержащего контрастного препарата *per os*. Для проведения исследования использовался аппарат Siemens Somatom Emotion. Больным в возрасте до 3 лет проводилась медикаментозная седация.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнено 85 пациентам (85%). Проводилась оценка структуры и размеров лимфатических узлов, по показаниям выполнялось УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, плевральных полостей, периферических сосудов. Перед проведением УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства больные соблюдали диету с исключением газообразующих продуктов, а само исследование выполнялось натощак. При проведении исследования использовались ультразвуковые аппараты Sonoline Siena, Phillips IE33, Phillips Epiq5.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) с внутривенным контрастированием проводили 9 (9%) пациентам с АККЛ. Показаниями для проведения этого метода исследования послужили необходимость уточнения полученных при других методах обследования (КТ, УЗИ) данных визуализации, а также массивное поражение костей. Одному пациенту с парезом лицевого нерва МРТ проводилась с диагностической целью, для исключения вовлечения ЦНС в опухолевый процесс. При проведении исследования использовался аппарат МРТ Magnetom Skyra (Т3). Больным в возрасте до 3 лет выполнялась медикаментозная седация.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с 18F-2-фтор-2-дезоксид-глюкозой (18F-ФДГ) проводилась 27 пациентам (27%). Перед проведением исследования (за 24ч) больные соблюдали диету с исключением углеводов. За час до проведения исследования больным вводился радиоактивный препарат 18F-ФДГ. При проведении исследования использовался ПЭТ/КТ аппарат Siemens Biograph mCT. Больным в возрасте до 3 лет исследование выполнялось под медикаментозной седацией.

## **2.1 Стратификация пациентов на стадии и группы риска в соответствии с протоколом АККЛ НИИ ДОнГ 2003**

Всем пациентам с впервые установленным диагнозом АККЛ проводилось стадирование согласно S. Murphy, 1980, определение группы риска – в соответствии с критериями группы BFM, 1995 [95, 96].

### **Стадии АККЛ (согласно S.Murphy, 1980)**

***I стадия*** - одиночные экстранодальные опухоли и поражения лимфатических узлов одной анатомической области, исключая средостение, брюшную полость и эпидуральное пространство;

***II стадия*** - одиночное экстранодальное поражение с вовлечением регионарных лимфатических узлов, нодальное поражение двух и более анатомических областей по одну сторону диафрагмы, две экстранодальные опухоли с/без вовлечения регионарных лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы, первичное поражение ЖКТ с/без вовлечения близлежащих брыжеечных лимфатических узлов, если опухоль полностью резецирована, неполностью резецированная одиночная опухоль ЖКТ, особенно локализующаяся в илео-цекальной области;

***III стадия*** - все внутригрудные поражения (средостение, плевра, вилочковая железа), все распространенные внутрибрюшные поражения, опухоли по обе стороны диафрагмы, все параспинальные или эпидуральные поражения;

***IV стадия*** - наличие любого из вышеуказанных поражений с вовлечением центральной нервной системы и/или костного мозга и/или множественные костные поражения.

## **Критерии групп риска (в соответствии с критериями группы ВФМ, 1995)**

Стандартная группа риска – опухоль полностью резецирована, I и II стадии заболевания

Средняя группа риска – нерезецированная опухоль, I, II и III стадии заболевания

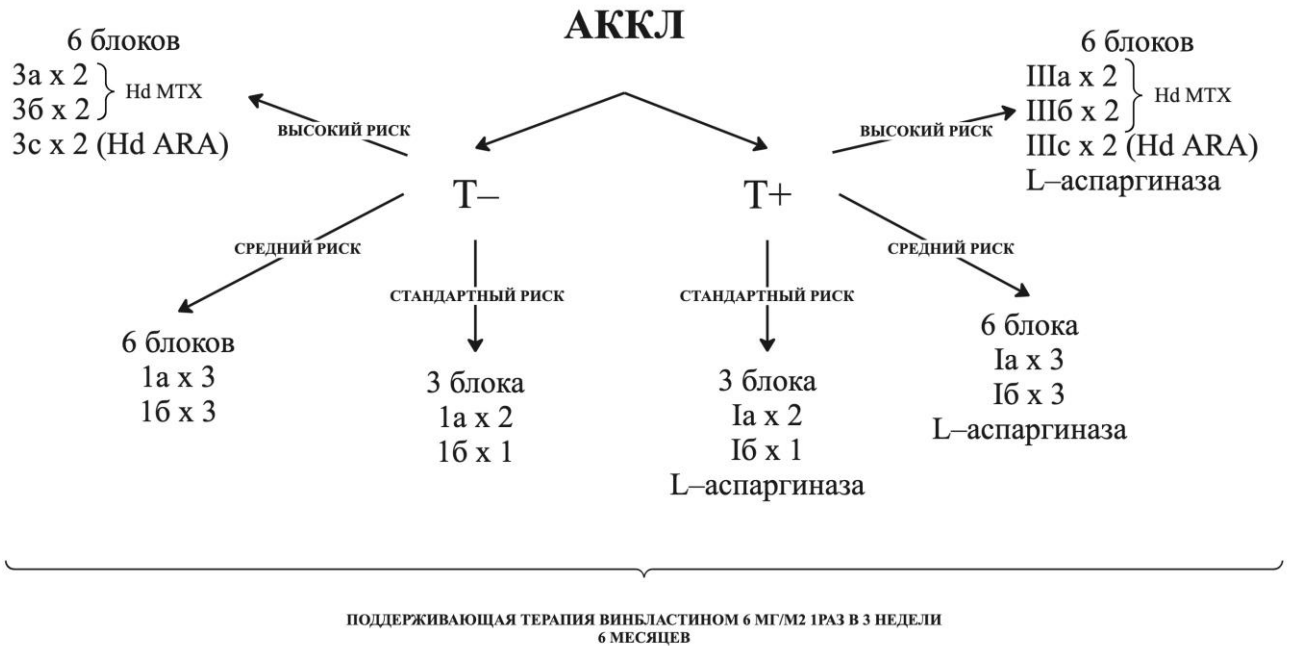
Высокая группа риска – IV стадия и множественные поражения кожи, костей и легких.

Таким образом, в качестве критериев, определяющих объем лечения при АККЛ, можно выделить радикальность резекции, стадию заболевания, а также поражения прогностически неблагоприятных зон - вовлечение в опухолевый процесс легких, кожи (множественные поражения), костей.

### **2.2 Протокол лечения АККЛ НИИ ДОиГ 2003**

В 2003г в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России был разработан протокол дифференцированного лечения АККЛ, учитывающий иммунологические (экспрессия Т-клеточных маркеров) особенности опухоли. Существующие критерии групп риска были дополнены иммунологическими характеристиками АККЛ. Общая схема протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003 представлена на рисунке 1.

Принципиальными отличиями нового протокола стало влияние иммунологических особенностей опухоли (экспрессии Т-линейных маркеров) на состав проводимой терапии: 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. Также особенностью протокола стало проведение поддерживающей терапии винбластином в течение полугода после окончания интенсивного противоопухолевого лечения.



Примечание: блоки полихимиотерапии - отражено принципиальное отличие, заключающееся в дозе метотрексата

**Рисунок 1** - Дизайн-схема протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003

На первом этапе терапии пациентам средней и высокой групп риска проводилась циторедуктивная фаза: циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч 1-2 дни; дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> 1-2 дни, 10 мг/м<sup>2</sup> 3-5 дни, эндолюмбальное введение метотрексата, цитарабина, преднизолона в 1 день в возрастных дозировках (Таблица 3). Пациентам группы стандартного риска циторедуктивная фаза не проводилась.

**Таблица 3** - Дозы химиопрепаратов при эндолюмбальном введении в зависимости от возраста пациента

Возраст	Метотрексат	Цитарабин	Преднизолон
Дети в возрасте до 1 года	6 мг	16 мг	4 мг
от 1 до 2 лет	8 мг	20 мг	6 мг

от 2 до 3 лет	10 мг	26 мг	8 мг
3 года и старше	12 мг	30 мг	10 мг

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, проводилась стандартная блоковая терапия, аналогичная программе NHL-BFM 95.

Общие требования для начала блоковой терапии:

1. Удовлетворительное общее состояние.
2. Отсутствие тяжелого инфекционного процесса.
3. Биохимические показатели крови: уровень креатинина и клиренс креатинина в пределах возрастной нормы; АЛТ/АСТ  $\leq 5$  возрастных норм; билирубин  $\leq 3$  возрастных норм.
4. Показатели периферической крови: количество лейкоцитов  $\geq 2000 \times 10^9/\text{л}$ , количество гранулоцитов  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ; количество тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ .
5. Показатели коагулограммы: АЧТВ  $\leq x 1,6$  возрастных норм; фибриноген  $\geq x 0,75$  возрастных норм.

***Программа лечения для пациентов с АККЛ и отсутствием экспрессии Т-клеточных маркеров:***

Программа лечения детей стандартной группы риска состоит из 3 блоков (чередование 1а\*2, 1б\*1), проводимых с интервалом 2 недели. Пациенты средней группы риска получают 6 блоков полихимиотерапии (1а\*3, 1б\*3), проводимых с интервалом 2 недели.

Блок 1а:

Дексаметазон  $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ , перорально, 1-5 дни

Винбластин  $6 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг)

Ифосфамид  $800 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 1 часа, на фоне MESNA (уромитексан) ( $300 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно 3 раза в 0, +4, +8 часов от начала инфузии ифосфамида) 1-5 день

Этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 2 часов 4-5 дни, 2 введения с интервалом 24 часа

Цитарабин  $150 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 1 часа 4-5 дни, 4 введения с интервалом 12 часов

Метотрексат  $1000 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 24 часов 1-й день

Лейковорин (фолинат кальция)  $15 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно, через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) эндолюмбально, 1-й день (Таблица 3).

#### Блок 1б:

Дексаметазон  $10 \text{ мг/м}^2$ , перорально, 1-5 дни

Винбластин  $6 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг)

Циклофосфамид  $200 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 1 часа, на фоне MESNA (уромитексан) ( $70 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно 3 раза в 0, +4, +8 часов от начала инфузии циклофосфамида) 1-5 день

Доксорубицин  $25 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 1 часа 4-5 дни, 2 введения с интервалом 24 часа

Метотрексат  $1000 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 24 часов 1-й день

Лейковорин (фолинат кальция)  $15 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно, через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) эндолюмбально, 1-й день (см. Таблицу 3).

Программа лечения детей высокой группы риска включает аналогичные указанным выше блоки с увеличением дозы метотрексата до  $5000 \text{ мг/м}^2$  (3а\*2, 3б\*2), а также 2 блока с использованием высокодозного цитарабина по следующей схеме:

## Блок 3с:

Дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup>, перорально, 1-5 дни

Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг)

Цитарабин 3000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 3 часов 1-2 дни, 4 введения с интервалом 12 часов

Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 2 часов 3-5 дни, 5 введений с интервалом 12 часов

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) эндолюмбально, 5-й день (см. Таблицу 3).

*Программа лечения для пациентов с АККЛ и наличием экспрессии T-клеточных маркеров* отличается использованием в составе блоков цитарабина в высоких дозах (3000 мг/м<sup>2</sup>), а также включением в каждый блок L-аспарагиназы из расчета 10000 МЕ/м<sup>2</sup>, в случае непереносимости – пегилированной формы препарата из расчета 1000 МЕ/м<sup>2</sup>, у пациентов с площадью поверхности тела менее 0,6 м<sup>2</sup> – из расчета 82.5 МЕ/кг).

Программа лечения детей стандартной группы риска состоит из 3 блоков (чередование Ia, Ib, Ia), проводимых с интервалом 2 недели. Пациенты средней группы риска получают 6 блоков полихимиотерапии (1a\*3, 1b\*3), проводимых с интервалом 2 недели.

## Блок Ia:

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup>, перорально, 1-5 дни

Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно 1,6 день (максимальная разовая доза 10 мг)

Метотрексат 1000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 24 часов 1-й день

Лейковорин (фолинат кальция) 15 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно, через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата

Циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 1 часа, на фоне месны (70 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно 3 раза на 0, +4, +8 час от начала инфузии

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

Цитарабин  $2000 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 3 часов 5 день, всего 2 введения с интервалом 12 часов

L – аспарагиназа  $10000 \text{ МЕ/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 2 часов 6 день

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) эндолюмбально, 1-й день (Таблица 3).

#### Блок Ib:

Дексаметазон  $10 \text{ мг/м}^2$ , перорально, 1-5 дни

Винбластин  $6 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно струйно 1,6 день (максимальная разовая доза 10 мг)

Ифосфамид  $800 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 1 часа, на фоне месны ( $300 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно 3 раза на 0, +4, +8 час от начала инфузии ифосфамида 2-4 день, всего 5 введений с интервалом 12 часов. Первое введение через 12 часов от окончания инфузии метотрексата.

Даунорубицин  $30 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 24ч, 5 день

Метотрексат  $1000 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 24 часов 1-й день

Лейковорин (фолинат кальция)  $15 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно струйно, через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата

L – аспарагиназа  $10000 \text{ МЕ/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 2 часов 6 день

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) эндолюмбально, 1-й день (Таблица 3).

Программа лечения детей высокой группы риска включает аналогичные указанным выше блоки с увеличением дозы метотрексата до  $5000 \text{ мг/м}^2$  (3а\*2, 3б\*2), а также 2 блока с использованием высокодозного цитарабина по следующей схеме:

#### Блок IIc:

Дексаметазон  $20 \text{ мг/м}^2$ , перорально, 1-5 дни

Винбластин  $6 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно струйно 1-й день (максимальная разовая доза 10 мг)

Цитарабин  $3000 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 3 часов 1-2 дни, 4 введения с интервалом 12 часов

Этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 2 часов 3-5 дни, 5 введений с интервалом 12 часов

L – аспарагиназа  $10000 \text{ МЕ/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 2 часов 6 день

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) эндолюмбально, 5-й день (см. Таблицу 3).

После завершения основного этапа лечения, всем пациентам, получавшим лечение по программе АККЛ НИИ ДОиГ 2003 проводилась поддерживающая терапия винбластином из расчета  $6 \text{ мг/м}^2$  (максимальная разовая доза 10 мг) в течение 6 месяцев, интервал введения – каждые 3 недели, тогда как стандартный протокол NHL-BFM 95 не предусматривал проведение поддерживающей терапии [95, 96].

### **2.3 Стратификация пациентов на стадии и группы риска в соответствии с протоколом NHL-BFM 95**

Диагноз у пациентов, получивших лечение по программе NHL-BFM 95 установлен в соответствии с классификациями опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей ВОЗ 2016 г.

Критерии групп риска

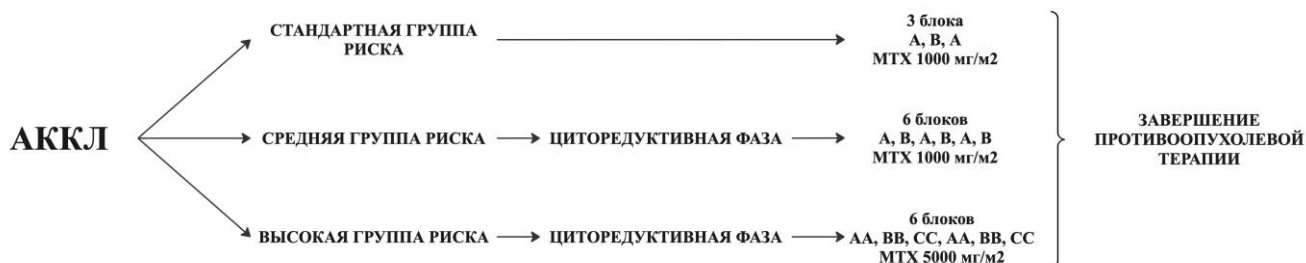
К 1 (стандартная группа риска) – I, II стадии, опухоль полностью резецирована;

К 2 (средняя группа риска) – I, II, III стадии, опухоль резецирована не полностью;

К 3 (высокая группа риска) – IV стадия заболевания (поражение ЦНС и/или костного мозга) и независимо от стадии все пациенты с множественным поражением костей, кожи (исключая изолированное вовлечение), поражением легких, лимфогистиоцитарным гистологическим вариантом.

## 2.4 Программа лечения NHL-BFM 95

Общая схема протокола NHL-BFM 95 представлена на рисунке 2.



Примечание: блоки полихимиотерапии (на схеме отражено принципиальное отличие, заключающееся в дозе метотрексата)

**Рисунок 2** - Дизайн-схема протокола NHL-BFM 95

Требования для начала терапии аналогичны таковым при проведении протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003.

Терапия АККЛ в зависимости от группы риска:

К 1 – блоки А, В, А;

К 2 – циторедуктивная фаза, блоки А, В, А, В, А, В;

К 3 – циторедуктивная фаза, блоки АА, ВВ, СС, АА, ВВ, СС

На первом этапе пациентам средней (К2) и высокой (К3) групп риска проводилась циторедуктивная фаза: циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 ч 1-2 дни; дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> 1-2 дни, 10 мг/м<sup>2</sup> 3-5 дни, эндолюмбальное введение метотрексата, цитарабина, преднизолона в 1 день в возрастных дозировках (Таблица 3). Пациентам группы стандартного (К1) риска циторедуктивная фаза не проводилась.

Блок А:

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup>, перорально, 1-5 дни

Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 2 мг)

Ифосфамид  $800 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 1 часа, на фоне MESNA (уромитексан) ( $300 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно 3 раза в 0, +4, +8 часов от начала инфузии ифосфамида) 1-5 день

Этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 2 часов 4-5 дни, 2 введения с интервалом 24 часа

Цитарабин  $150 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 1 часа 4-5 дни, 4 введения с интервалом 12 часов

Метотрексат  $1000 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 24 часов 1-й день

Лейковорин (фолинат кальция)  $15 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно, через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) эндолюмбально, 1-й день (Таблица 3).

#### Блок В:

Дексаметазон  $10 \text{ мг/м}^2$ , перорально, 1-5 дни

Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 2 мг)

Циклофосфамид  $200 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 1 часа, на фоне MESNA ( $70 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно 3 раза в 0, +4, +8 часов от начала инфузии циклофосфамида) 1-5 день

Доксорубицин  $25 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 1 часа 4-5 дни, 2 введения с интервалом 24 часа

Метотрексат  $1000 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно в течение 24 часов 1-й день

Лейковорин (фолинат кальция)  $15 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно, через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) эндолюмбально, 1-й день (Таблица 3).

Отличительной особенностью блоков АА, ВВ, стало применение метотрексата в дозировке  $5000 \text{ мг/м}^2$ .

#### Блок АА:

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup>, перорально, 1-5 дни

Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 2 мг)

Ифосфамид 800 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 1 часа, на фоне MESNA (уромитексан) (300 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно 3 раза в 0, +4, +8 часов от начала инфузии ифосфамида) 1-5 день

Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 2 часов 4-5 дни, 2 введения с интервалом 24 часа

Цитарабин 150 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 1 часа 4-5 дни, 4 введения с интервалом 12 часов

Метотрексат 5000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 24 часов 1-й день

Лейковорин (фолинат кальция) 15 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) эндолюмбально, 1-й день (Таблица 3).

#### Блок ВВ:

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup>, перорально, 1-5 дни

Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно, 1-й день (максимальная разовая доза 2 мг)

Циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 1 часа, на фоне MESNA (уромитексан) (70 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно 3 раза в 0, +4, +8 часов от начала инфузии циклофосфамида 1-5 день

Доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 1 часа 4-5 дни, 2 введения с интервалом 24 часа

Метотрексат 5000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 24 часов 1-й день

Лейковорин (фолинат кальция) 15 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, через 42, 48 и 54 часа от начала введения метотрексата

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) эндолюмбально, 1-й день (Таблица 3).

#### Блок СС:

Дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup>, перорально, 1-5 дни

Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно 1-й день (максимальная разовая доза 2 мг)

Цитарабин 3000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 3 часов 1-2 дни, 4 введения с интервалом 12 часов

Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно в течение 2 часов 3-5 дни, 5 введений с интервалом 12 часов

Метотрексат, цитарабин, преднизолон (в возрастных дозировках) эндолюмбально, 5-й день (см. Таблицу 3).

## **2.5 Токсичность терапии у детей с анапластической крупноклеточной лимфомой**

Токсичность проводимой терапии оценивалась в соответствии со шкалой токсичности NCI – CTCAE Version 5 (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Оценка токсичности проведена 100 пациентам с АККЛ, получившим лечение по программам NHL-BFM 95 и АККЛ НИИ ДОиГ 2003.

В анализ включены следующие параметры:

1. степень гематологической токсичности (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, фебрильная нейтропения);

2. оценка сердечно-сосудистой токсичности (нарушения ритма, повышение/понижение артериального давления, нарушение сократительной функции сердца);

3. почечная токсичность (протеинурия, глюкозурия, дизурия, структурные изменения почек, токсическое поражение мочевого пузыря);

4. гепатотоксичность (гипербилирубинемия, повышение трансаминаз, нарушение белково-синтетической функции печени);

5. гастроинтестинальная токсичность (мукозит, энтероколит);

8. нейротоксичность (цефалгия, очаговая, общемозговая симптоматика, полинейропатия, энцефалит);
9. кожная токсичность (алопеция, эритема);
10. дыхательная токсичность (бронхоспазм, кашель, пневмонит, отек легких);
11. инфекционная токсичность (катетер-ассоциированная инфекция, пневмония, инфекция мягких тканей, синусит);
12. метаболические нарушения (электролитные нарушения, в том числе синдром острого лизиса опухоли, задержка элиминации метотрексата).

## **2.6 Критерии оценки эффективности терапии**

Полная ремиссия – констатировалась при отсутствии проявлений болезни (клинически и по данным инструментальных методов обследования), отсутствии обусловленных болезнью симптомов, нормализации уровня ЛДГ, сокращении размеров лимфоузлов и уменьшении размеров ранее увеличенных органов до физиологических.

Частичная ремиссия – констатировалась при уменьшении всех измеряемых поражений более чем на 50%, при отсутствии новых.

Прогрессирование – появление нового поражения и/или любой рост первичных поражений более чем на 25%.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) — время от момента наступления полной ремиссии до возникновения рецидива или окончания исследования (01.09.2023) (оценивалась у больных в полной ремиссии).

Бессобытийная выживаемость (БСВ) — время от начала лечения до момента возникновения события (смерть во время лечения от любой причины, отсутствие полной ремиссии после окончания лечения, рецидив, вторая опухоль, отказ родителей/официальных представителей от лечения) или до окончания исследования (01.09.2023).

Общая выживаемость (ОВ) — время от начала лечения до окончания исследования (01.09.2023) или смерти больного.

Индукционная летальность — гибель больного, развившаяся в течение фазы индукции ремиссии (циторедуктивная префаза и первый блок ПХТ).

Рефрактерность — отсутствие противоопухолевого ответа на фоне терапии в виде отсутствия уменьшения опухолевых очагов, увеличение размеров существующих очагов и/или появление новых очагов опухолевого роста.

Рецидивы заболевания классифицировались по сроку возникновения: ранние (в течение 12 месяцев от момента достижения полной ремиссии), поздние (более 12 месяцев от достижения полной ремиссии), по месту возникновения: локальные (одна анатомическая область), системные (две и более анатомических областей).

## 2.7 Статистический анализ

Анализ данных пациентов, включенных в исследование, был произведен на основании ретро- и проспективной оценки. Сформированная база данных включала индивидуальные признаки пациентов детского возраста, получавших лечение по протоколам АККЛ НИИ ДОиГ 2003 с 2003 по 2023 гг., NHL-BFM 95 с 1994 по 2023 гг. Обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы IBM SPSS Statistics 21. Оценку параметрических данных проводили путем сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента, непараметрических – путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Построение кривых выживаемости было осуществлено по методу Каплана - Мейера. Разницу между кривыми считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ

### 3.1 Клинические характеристики больных АККЛ

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 и NHL-BFM 95.

Всем больным диагноз АККЛ был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований образцов опухоли. Сравнительные характеристики пациентов представлены в таблице 4.

**Таблица 4 - Сравнительные характеристики пациентов с АККЛ**

<b>Признак</b>	<b>Группа А (протокол NHL-BFM 95)</b>	<b>Группа В (протокол АККЛ НИИ ДОиГ 2003)</b>	<b>р</b>
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%)	
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 группу А вошли 52 пациента, получавших лечение по программе NHL-BFM 95. Группу В составили 48 пациентов, терапия которым проводилась по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003. Поскольку в исследование было включено 100 пациентов, то абсолютные и относительные значения анализируемых признаков совпадали. Анализируемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, стадиям заболевания и прогностическим группам риска. Следует отметить, что в нашем исследовании преобладали пациенты с распространенными (III, IV) стадиями заболевания: для пациентов из группы А они составили 59.6% и 25% соответственно, для пациентов из группы В – 54% и 18.7%.

При проведении риск-стратификации, в соответствии с критериями терапевтических протоколов, было показано, что преимущественная часть больных относилась к группе высокого риска: для пациентов, получавших лечение по протоколу NHL-BFM 95, этот показатель составил 76,9%, а для пациентов группы 2 - 66,6%. Всего 1 (2%) больной был стратифицирован в группу стандартного риска. Следовательно, для АККЛ характерно преобладание больных с распространенными стадиями заболевания и частым наличием факторов неблагоприятного прогноза (вовлечением в патологических процесс кожи, костей и легких).

В дебюте заболевания часто отмечалось развитие В-симптомов: так, лихорадка до фебрильных значений присутствовала у 67 пациентов (67%), реже встречались ночная потливость – у 34 пациентов (34%), снижение веса более 10% за 3 месяца – у 15 пациентов (15%). Увеличение периферических лимфатических узлов было диагностировано у 68 (68%) пациентов. У 5 (5%) пациентов поводом для обращения за медицинской помощью стало появление опухолевого образования на коже, у 1 (1%) – изменение цвета кожи в связи с развитием опухоль-индуцированной механической желтухи. Клинические проявления заболевания представлены в таблице 5.

**Таблица 5 - Клинические проявления АККЛ**

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

В клинической картине АККЛ при обращении к детскому онкологу наиболее часто встречалась лимфаденопатия - у 94 пациентов (94%), из них было выявлено поражение периферических лимфатических узлов у 64 (66%), вовлечение внутригрудных лимфатических узлов – у 24 (25,6%), внутрибрюшных лимфатических узлов у 30 больных (31,9%). Поражение внутренних органов встречалось реже: так, вовлечение кишечника отмечалось у 30 пациентов (30%), а легких, равно как и костей - у 21 пациента (21%). У 4 (4%) пациентов среди проявлений заболевания отмечался опухолевый гидроторакс, у (6%) больных – опухолевый асцит.

Специфическая опухолевая инфильтрация мягких тканей присутствовала у 32 (32%) пациентов. Наиболее частыми локализациями стали мягкие ткани в области головы – у 5 пациентов (5%), грудной клетки – у 12 пациентов (12%),

конечностей – у 10 пациентов (10%). Реже встречалось вовлечение мягких тканей шеи – у 2 больных (2%), спины – у 3 больных (3%).

Поражение кожи было выявлено у 12 больных (12%). Морфологические элементы сыпи на коже были представлены инфильтративными элементами в виде плотных пятен, прогрессирующих в опухолевидные инфильтраты с изъязвлением у 11 больных (92,7%), у 1 (7,3%) пациента вовлечение кожи было представлено узловыми образованиями в области волосистой части головы (Рисунки 3, 4, 5).



**Рисунок 3** – Поражение кожи подмышечной области при АККЛ (собственное клиническое наблюдение)



**Рисунок 4** – Поражение кожи заушной, щечной, подчелюстной областей и шеи при АККЛ (собственное клиническое наблюдение)



**Рисунок 5** – Поражение кожи надплечья слева при АККЛ (собственное клиническое наблюдение)

Наиболее редкими локализациями для АККЛ были костный мозг – у 3 (3%) пациентов и ЦНС – у 1 (1%) пациента, при этом у больного с вовлечением ЦНС также отмечалось наличие опухолевых клеток в костном мозге. Согласно данным мировой литературы, поражение данных областей ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [89 - 91, 94].

У 1 (1%) пациента в дебюте заболевания присутствовала механическая желтуха, обусловленная обтурацией опухолевым конгломератом общего желчного протока с развитием гипербилирубинемии (за счет прямой фракции билирубина) до 200 мкмоль/л.

Согласно полученным данным, группа больных АККЛ характеризовалась клинической гетерогенностью с вовлечением как нодальных, так и экстранодальных зон. Наиболее часто в клинической картине преобладало поражение лимфатических узлов, кишечника, легких, мягких тканей, костей. Сочетанные поражения были отмечены в 92 (92%) случаев. Агрессивная природа АККЛ с частым поражением органов риск-стратифицирующего значения (кожи, легких, костей) позволила определить преимущественную часть больных в группу высокого риска (76,9% для группы А, и 66,6% для группы В).

При оценке размеров опухолевого конгломерата было показано, что наиболее часто для АККЛ характерны небольшие размеры образований - у большинства больных (51 пациент, 51%) по данным УЗИ или КТ максимальные размеры не превышали 5 см (Таблица 6).

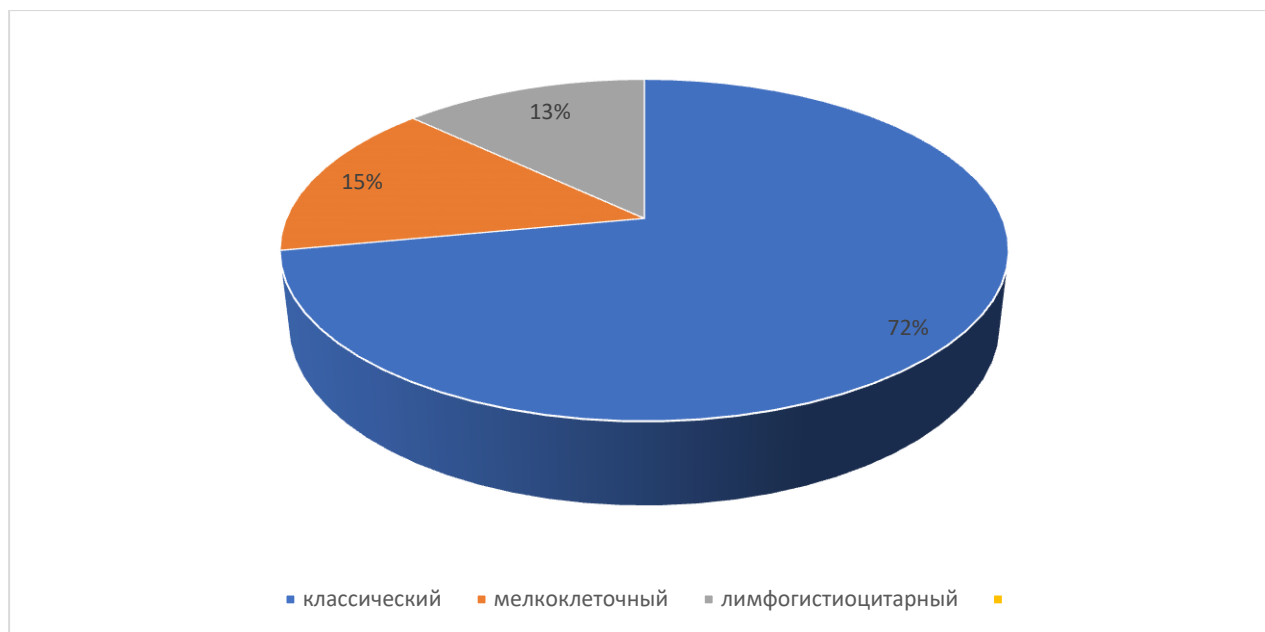
**Таблица 6** - Максимальные размеры опухолевого конгломерата у больных АККЛ

Максимальные размеры опухолевого образования	Число больных (n=100)	
	абс.	%
до 5 см	51	51
от 5 до 10 см	36	36
более 10 см	12	12

Формирование крупных опухолевых конгломератов, более 10 см в наибольшем измерении встречалось редко – 12%. С учетом распространенности патологического процесса с наличием множества вовлеченных зон, поражением органов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, следует констатировать преимущественно системный характер поражений при АККЛ.

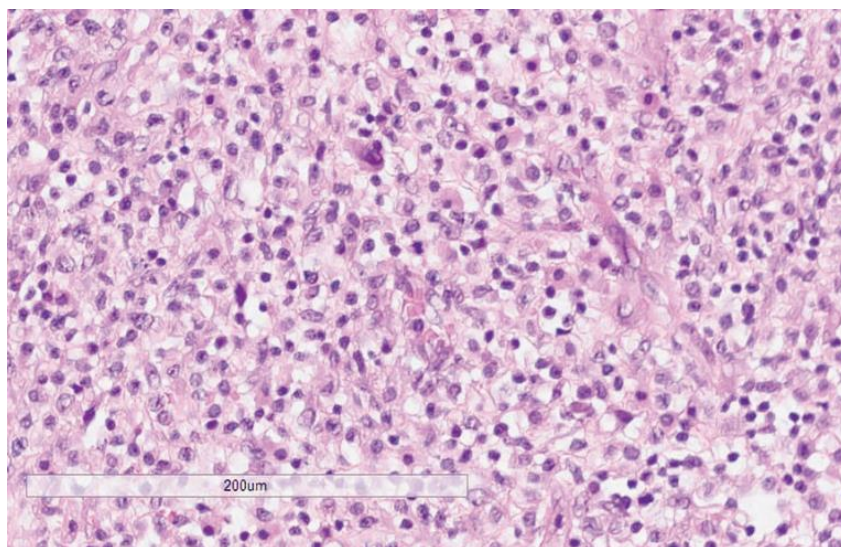
### 3.2 Гистологические, иммуногистохимические и цитогенетические характеристики АККЛ

Всем пациентам проводилось морфоиммуногистохимическое исследование для верификации диагноза. Для гистологической картины АККЛ была характерна гетерогенность: классический (common) гистологический вариант АККЛ был диагностирован у 72 (72%) пациентов, мелкоклеточный у 15 (15%), лимфогистиоцитарный – у 13 (13%) (Рисунок 6) [23, 89].

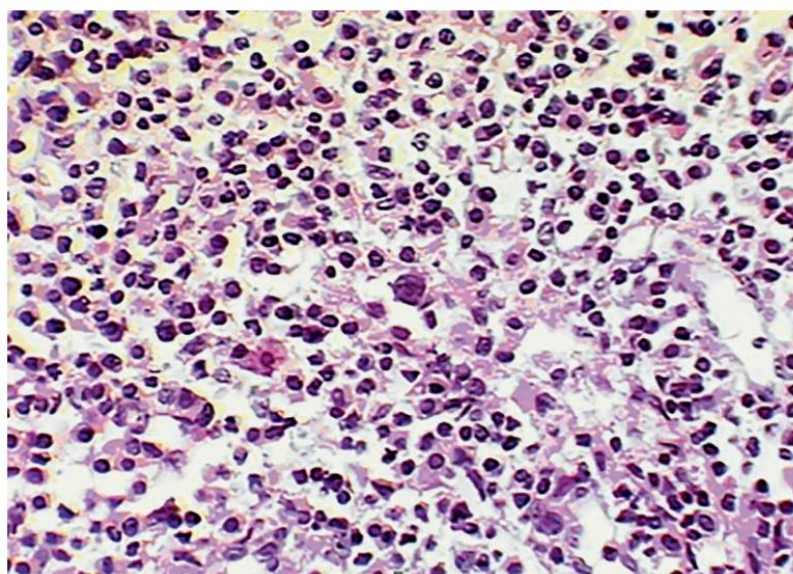


**Рисунок 6** - Распределение больных АККЛ, в зависимости от гистологического варианта

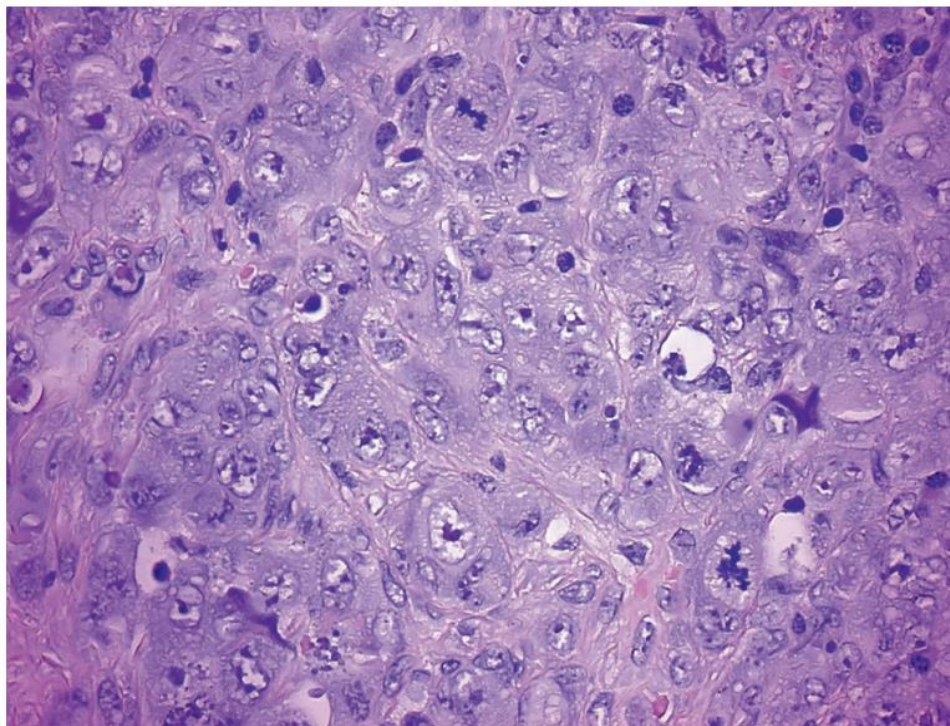
Наиболее частым гистологическим вариантом АККЛ, среди больных включенных в настоящее исследование, был классический – 72%, тогда как мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный встречались в 4 раза реже. Описанные в литературе саркоматоидный, ходжкиноподобный, перстневидный и крупноклеточный варианты АККЛ в нашем исследовании не были отмечены (Рисунки 7-9).



**Рисунок 7** - Анапластическая крупноклеточная лимфома, мелкоклеточный вариант. Окраска гематоксилином и эозином. X200



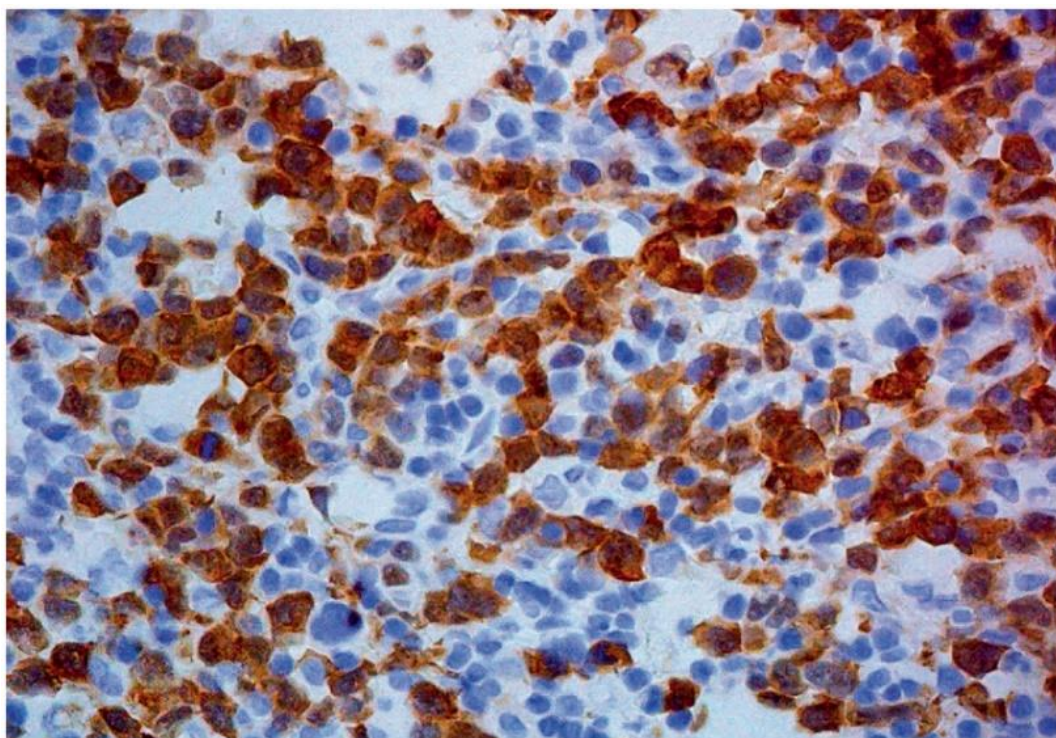
**Рисунок 8** - Лимфогистиоцитарный вариант анапластической крупноклеточной лимфомы. Окраска гематоксилином и эозином. X200



**Рисунок 9** - Анапластическая крупноклеточная лимфома, морфологически «классический» вариант. Окраска гематоксилином и эозином. X400

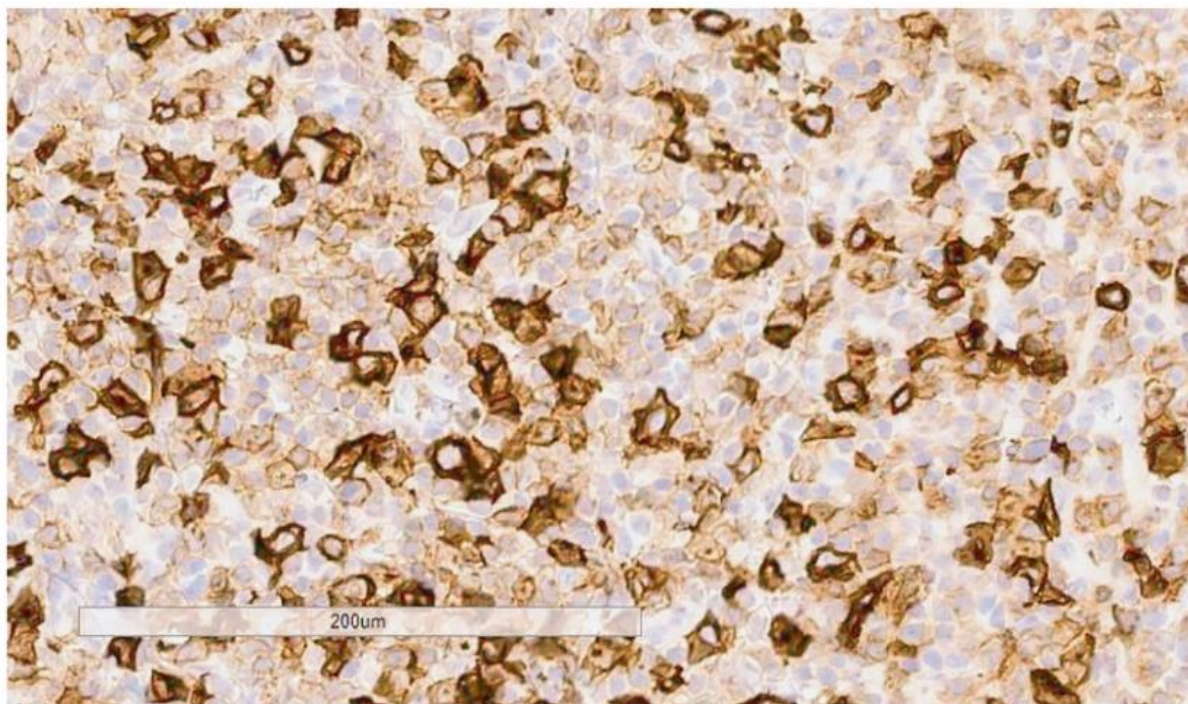
По данным иммуногистохимического исследования, экспрессия Т-клеточных маркеров была выявлена у 43 (43%) пациентов, что позволило нам определить Т-позитивный (Т+) иммуноподвариант АККЛ. В случае отсутствия экспрессии Т-клеточных маркеров – 57 (57%) пациентов – больные относились к группе с Т-негативным (Т-) иммуноподвариантом.

В 100% случаев проводилась оценка экспрессии белка ALK – рекомбинантного белка тирозинкиназы *ALK*, вовлеченного в опухолевую трансформацию лимфоидных клеток. Выявление этого маркера является характерной особенностью АККЛ у детей и встречается у 80-90% больных педиатрического профиля [90 - 91]. В настоящем исследовании экспрессия ALK была определена у 98 (98%) пациентов, ALK-негативный вариант опухоли был отмечен лишь в 2 (2%) случаях (Рисунок 10).



**Рисунок 10** - Экспрессия ALK при АККЛ. Иммуноферментный метод. X400

В 100% случаев проводилось определение экспрессии антигена CD30, относящегося к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNRF). Экспрессия этого антигена у больных АККЛ была впервые описана 40 лет назад и стала одной из первых характеристик нововведенной в 1994г. в классификацию ВОЗ опухолей гемопоэтической и кроветворной тканей нозологической единицы. Антиген CD30, как и ALK, являются ключевыми факторами, запускающими патогенетическую цепь опухолевой трансформации клеток при АККЛ [92 - 93]. В настоящем исследовании экспрессия CD30 оценивалась у 100 (100%) больных и была выявлена в 100 (100%) случаев (Рисунок 11).



**Рисунок 11** - Экспрессия CD30 при АККЛ. Иммуноферментный метод. X400

Патогенетическим и диагностическим событием при АККЛ являются генетические перестройки с вовлечением гена *ALK*. В настоящем исследовании проводилось определение цитогенетических aberrаций у больных АККЛ с использованием методики флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Для больных *ALK*-позитивной АККЛ характерно наличие транслокации  $t(2;5)(p23;q35)$  с образованием химерного транскрипта *NPM-ALK* [94]. Наличие настоящей хромосомной перестройки оценивалось у 10 больных (10%) и было подтверждено во всех случаях (100%).

Таким образом, при анализе клинико-лабораторных, а также морфоиммунологических, цитогенетических характеристик выявлено, что при АККЛ у детей наблюдается гетерогенность указанных параметров. Характерно поражение как нодальных, так и экстранодальных зон, при этом часто наблюдается поражение локусов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом (кожа – в 12%, кости, равно как и легкие – 21%). АККЛ характеризуется агрессивным течением, склонностью к диссеминации процесса –

III, IV стадии имели наибольший удельный вес в обеих группах (59,6% и 54%, 25% и 18,7% соответственно для групп А и В), а высокая частота поражения органов с неблагоприятным прогностическим значением позволила стратифицировать большую часть больных в группу высокого риска (76,9% и 66,6% для групп А и В).

При первичной диагностике АККЛ не было отмечено формирования крупных опухолевых конгломератов – у 51 (51%) больных размеры очагов не превышали 5 см, и только у 12 (12%) больных течение заболевания характеризовалось наличием очагов размером более 10 см в диаметре.

Гистологические характеристики также характеризовались гетерогенностью – наиболее часто встречался классический (common) гистологический вариант (72 больных, 72%), а частота встречаемости мелкоклеточного и лимфогистиоцитарного вариантов была практически равной – 15% и 13%. При проведении иммуногистохимического исследования определены высокоспецифичные для АККЛ опухолевые маркеры - CD30 и ALK. Экспрессия антигена CD30 была выявлена у 100 (100%) больных, ALK – у 98 (98%) больных. При определении экспрессии Т-клеточных маркеров, наличие антигенов CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 было отмечено у 43 (43%) больных. Цитогенетические характеристики АККЛ были представлены t(2;5)(p23;q35), которая оценивалась методом FISH у 10 больных и была выявлена в 100% случаев.

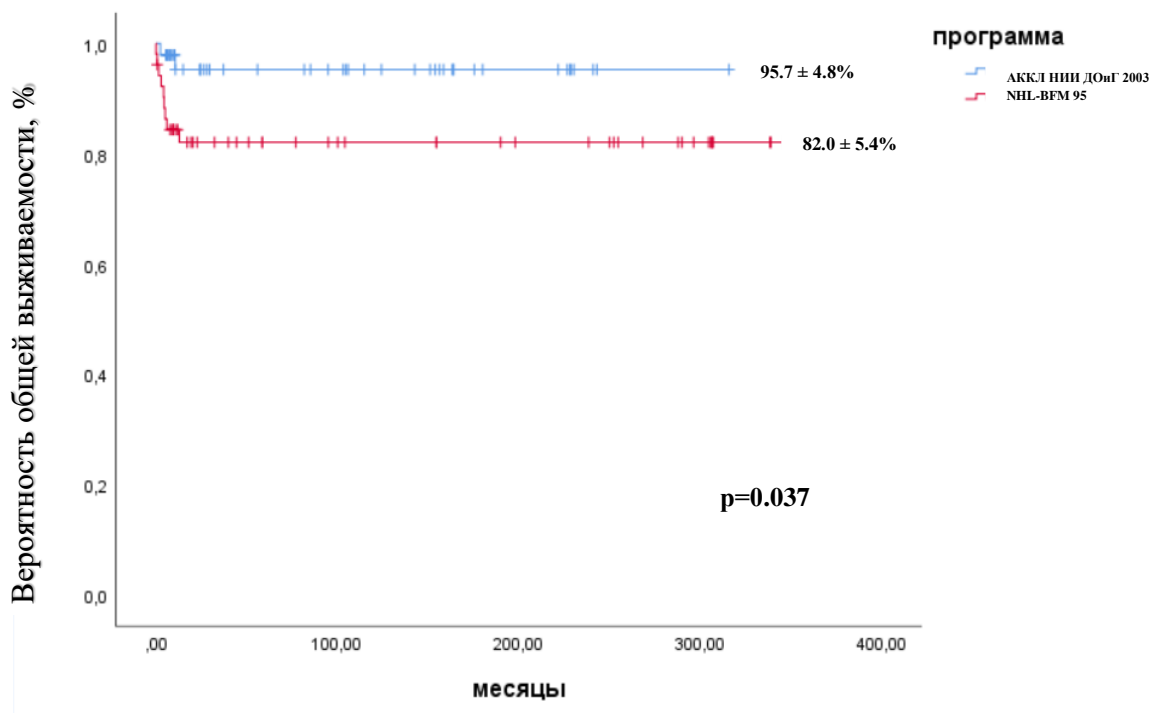
Отмеченная клиническая и морфо-иммунологическая гетерогенность АККЛ стала основой для разработки риск-адаптированной программы терапии – протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003.

#### **ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО ПРОТОКОЛАМ АККЛ НИИ ДОИГ 2003 И NHL-BFM 95 У БОЛЬНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ**

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 первично 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 достигнут у 40 больных (76.9%). После проведения 3-го и последующих курсов полихимиотерапии полная ремиссия была достигнута у 12 (25%) и 4 (7.7%) пациентов соответственно.

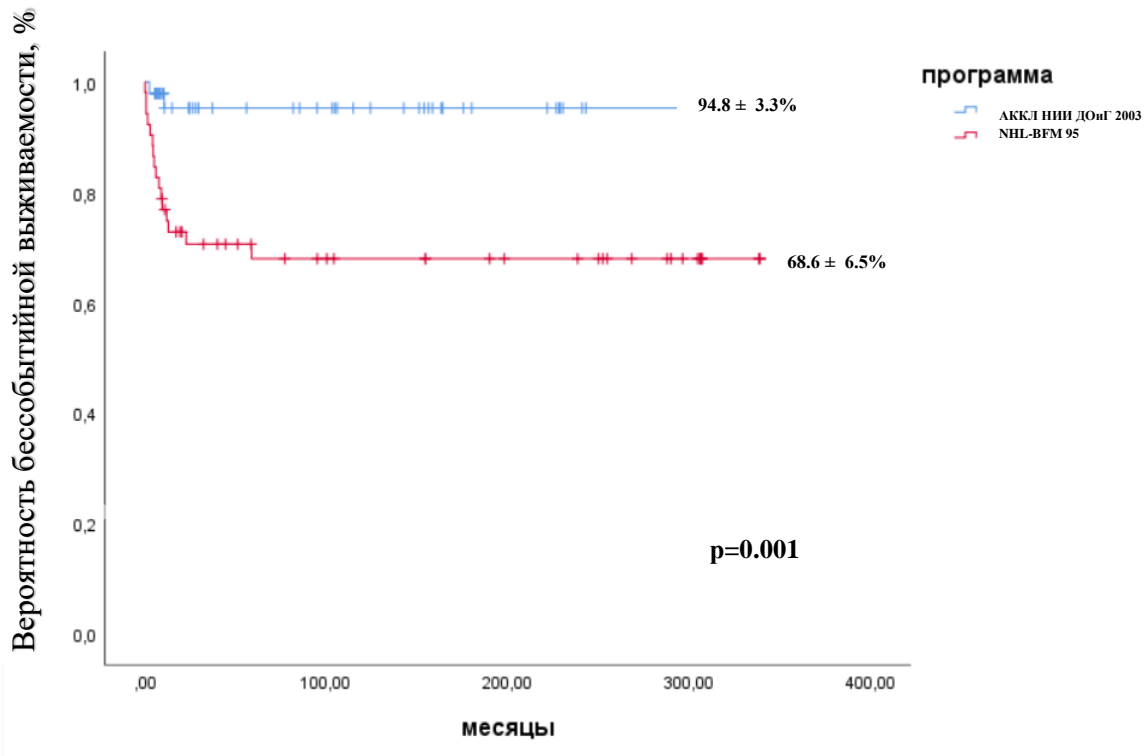
Медиана наблюдения за больными составила 104 [0,1; 358,6] мес. При анализе 10-летней ОВ у пациентов, получивших лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003, показатели выживаемости составили  $95.7 \pm 4.8\%$ , а по протоколу NHL-BFM 95 –  $82.0 \pm 5.4\%$  ( $p=0.037$ ) (Рисунок 12).



**Рисунок 12** - 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 13).



**Рисунок 13** - Бессобытийная выживаемость у пациентов с АККЛ

Данные на представленном графике подтверждают более высокую эффективность терапии согласно протоколу АККЛ НИИ ДОнГ 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. Так, среди больных, получивших лечение в соответствии с программой NHL-BFM 95 (n=52), у 7 (13,5%) констатировано рефрактерное течение заболевания (Таблица 7). Необходимо отметить, что единые подходы к лечению рефрактерных и рецидивных форм АККЛ не определены. Согласно данным литературы, современные подходы к терапии 2-й линии при АККЛ включают использование винбластина, таргетных препаратов в монорежиме (ингибиторов ALK, иммунных контрольных точек (PD-L1), антител к CD30), проведение высокодозной полихимиотерапии в сочетании с трансплантацией ауто- или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [97 - 105]. В нашем исследовании у больных рефрактерной формой АККЛ применялся таргетный препарат - конъюгат

моноклонального антитела к CD30-рецепторам и антимиотического средства – монOMETИЛА ауриСТАТИНА Е – брентуксимаб ведотин в рамках 2-й линии терапии (Таблица 7). Также в качестве 2-й линии лечения использовались схемы, включавшие высокие дозы алкилирующих агентов, антиметаболитов, флударабин-содержащие режимы. 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 7** - Характеристика больных рефрактерной формой АККЛ, получивших терапию по протоколу NHL-BFM 95

№	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 ДООГ 2003, события отмечались у 2 из 48 (4,1%): 1 - рефрактерное течение, 1 - ранний рецидив. Характеристика больных представлена в таблице 8.

**Таблица 8** – Связь ответа на противоопухолевую терапию с гистологическими характеристиками у пациентов, получивших терапию по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003

№	Гистологический вариант и иммунофенотип опухоли	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

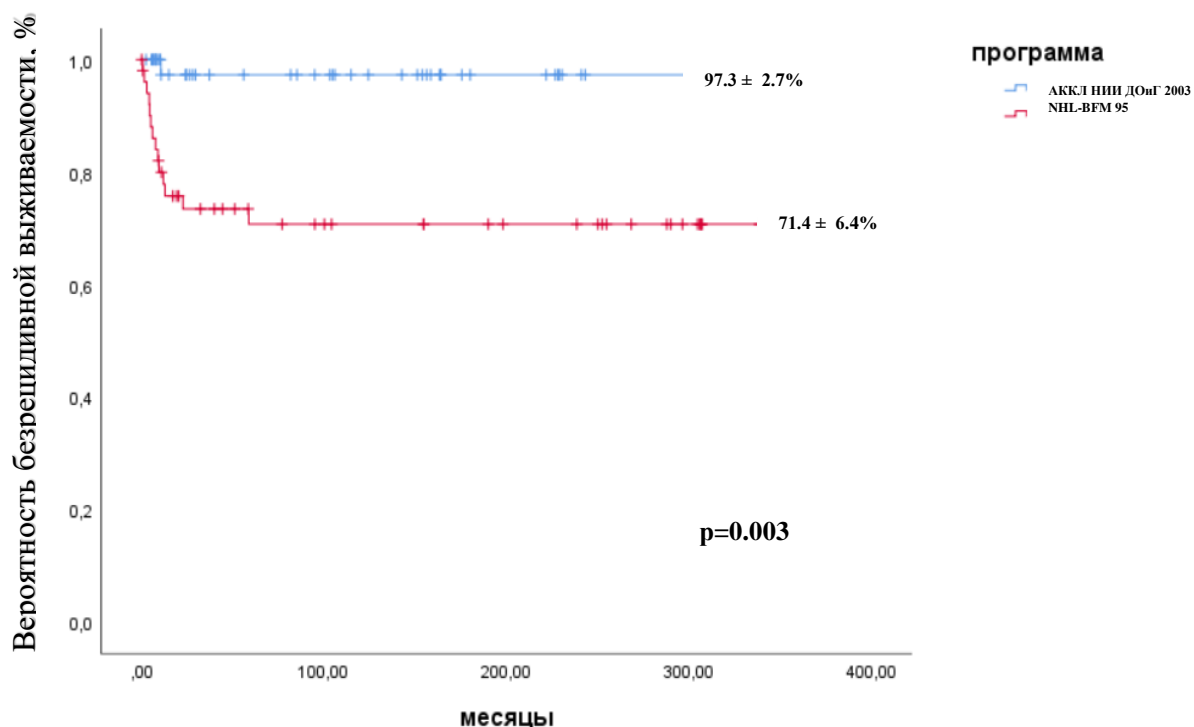
Примечание: VBL - винбластин, HD MTX – высокодозный метотрексат, BV – брентуксимаб ведотин; ЛТ – лучевая терапия; CZ – кризотиниб; ViGEPD + BV - винбластин, гемцитабин, дакарбазин, брентуксимаб ведотин.

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 ПХТ было отмечено прогрессирование заболевания. Проведение второй линии терапии (высокодозный метотрексат 5000 мг/м<sup>2</sup>, 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 опухоли. 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 была без эффекта, в связи с чем больной погиб.

При анализе 10-летней БРВ у пациентов с АККЛ, получивших лечение согласно протоколам АККЛ НИИ ДОиГ 2003 и NHL-BFM 95, показатель БРВ составил  $97.3 \pm 2.7\%$  и  $71.4 \pm 6.4\%$  соответственно ( $p=0.003$ ) (Рисунок 14).



**Рисунок 14** - Безрецидивная выживаемость у пациентов с АККЛ

У 8 больных отмечены рецидивы заболевания (Таблица 9). 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. Фатальный исход при рецидивах АККЛ констатирован в 6 из 8 случаях: 4 – от инфекционных осложнений, 2 – от прогрессирования заболевания.

**Таблица 9** - Характеристика больных рецидивами АККЛ, получивших терапию по протоколу NHL-BFM 95

№	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-MP	Жив

4	Ранний	CycloVPCarb + FLU Ara C + лучевая терапия	letalis
5	Ранний	HD MTX + 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 MTX – 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 в зависимости от стадии заболевания (Таблица 10).

**Таблица 10** - Сравнительная оценка эффективности терапии у больных АККЛ в зависимости от стадии заболевания

Показатель	Протокол		p
	NHL-BFM 95	АККЛ НИИ ДОиГ 2003	
<b>I стадия</b>			
ОВ	-	100 %	-
БСВ	-	100 %	-
БРВ	-	100 %	-

<b>II стадия</b>			
(NHL-BFM 95, n = 8 пациентов, АККЛ НИИ ДОиГ 2003, n = 10 пациентов)			
ОВ	88.9 ± 6.2%	100 %	0.232
БСВ	74.6 ± 8.3%	100 %	<b>0.05</b>
БРВ	77.8 ± 13.9%	100 %	0.108
<b>III стадия</b>			
(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
<b>IV стадия</b>			
(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 %	<b>0.018</b>
БРВ	55.6 ± 13.6 %	100 %	<b>0.027</b>

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 11).

**Таблица 11** - Сравнительная оценка эффективности терапии у больных АККЛ в зависимости от группы риска

Показатель	Протокол		p
	NHL-BFM 95	АККЛ НИИ ДОиГ 2003	
<b>Группа стандартного риска*</b>			
ОВ	-	100 %	-
БСВ	-	100 %	-
БРВ	-	100 %	-
<b>Группа среднего риска</b> (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
<b>Группа высокого риска</b> (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%	<b>0.005</b>
БРВ	62.9 ± 8.4 %	96.0 ± 3.9 %	<b>0.004</b>

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

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.

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 ( $p = 0,006$ ).

При построении модели пропорциональных рисков Кокса с множественной стратификацией по экспрессии Т-клеточного антигена, группе риска, стадии заболевания показано статистически значимое преимущество иммуноориентированного протокола лечения. Отношение рисков составило 0.15 (95% ДИ: 0.03–0.75;  $p = 0.020$ ), что соответствует снижению риска неблагоприятного события на 85% по сравнению со стандартной терапией.

Принимая во внимание прогностически неблагоприятное значение экспрессии Т-клеточных маркеров опухолевыми клетками, был проведен анализ выживаемости больных в зависимости от иммунофенотипа опухоли (Таблица 12).

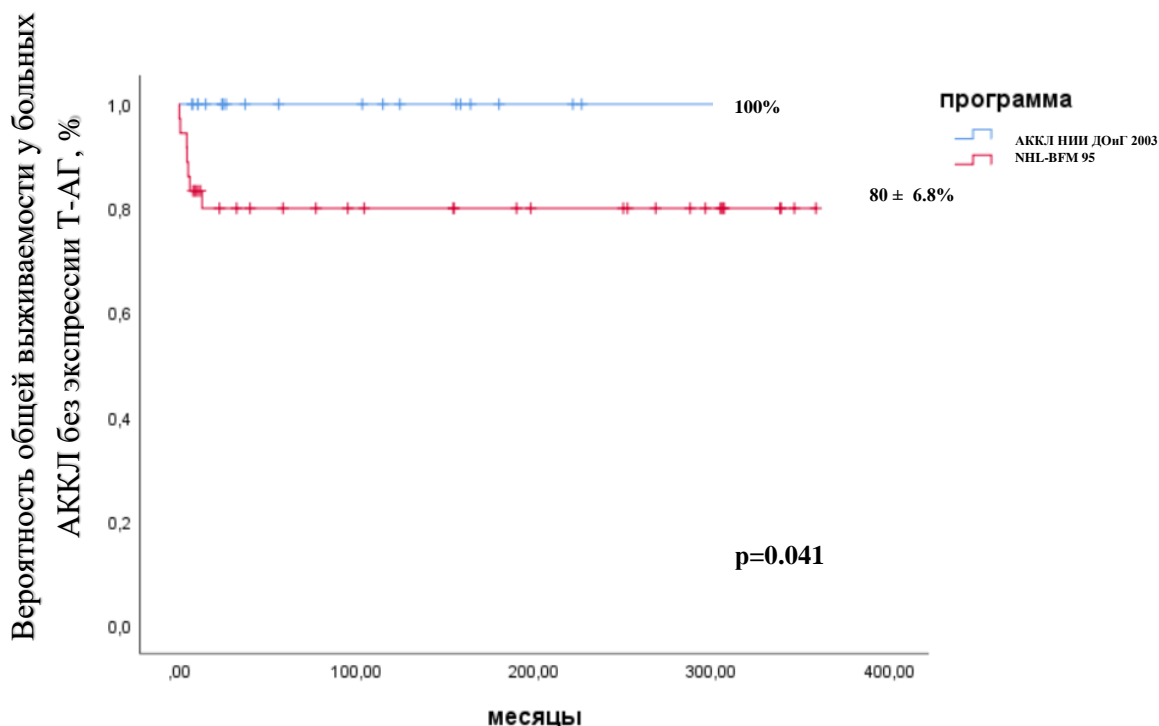
**Таблица 12** - Сравнительная оценка эффективности терапии у больных АККЛ в зависимости от иммунофенотипа опухоли

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 %	<b>0.001</b>
БРВ	73.3 ± 11.4%	94.7±5.1 %	<b>0.001</b>

<b>T –</b> (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 %	<b>0.001</b>
БРВ	70.8 ±7.8%	100 %	<b>0.001</b>

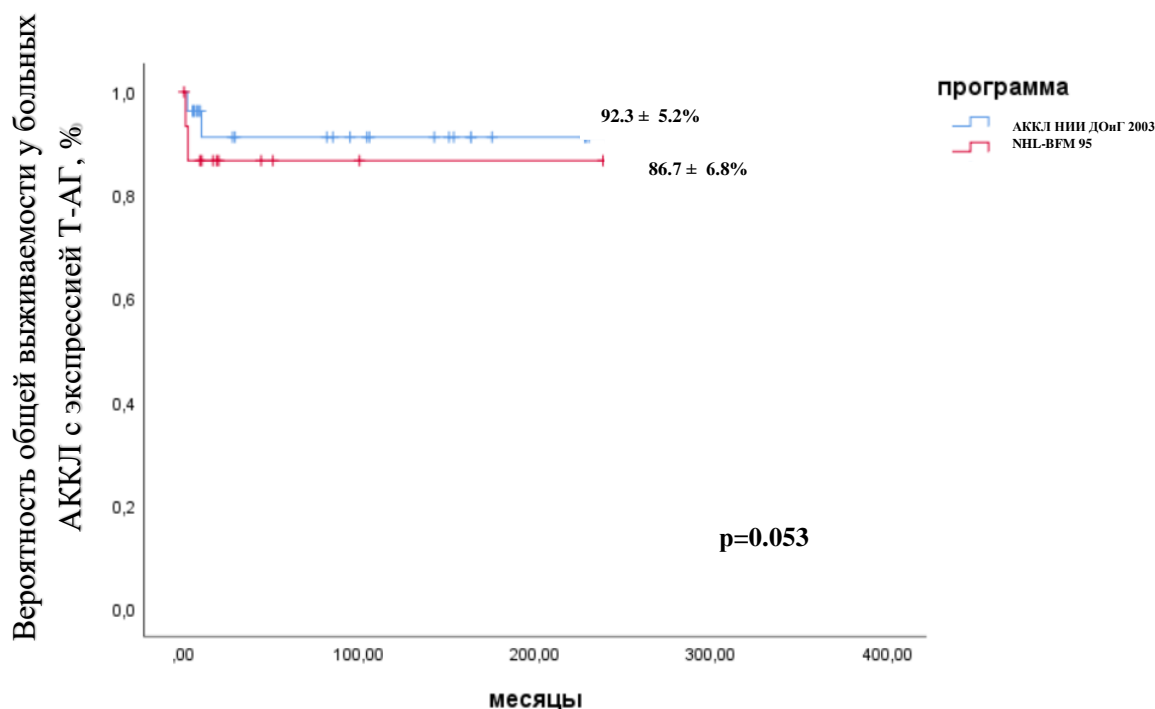
На основании данных проведенного анализа было показано, что новый протокол демонстрирует преимущества по показателям БСВ, БРВ по сравнению со стандартной терапией (NHL-BFM 95), включая корректировку на возможные конфаундеры (экспрессия Т-антигенов, уровень риска, стадия заболевания). Предполагается,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

10-летняя ОВ у больных без экспрессии Т-клеточных антигенов, получивших лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 составила 100%, а при лечении согласно протоколу NHL-BFM 95 – 80 ± 6.8 (p=0.041) (Рисунок 15).



**Рисунок 15** - Общая выживаемость у больных АККЛ без экспрессии Т-клеточных антигенов

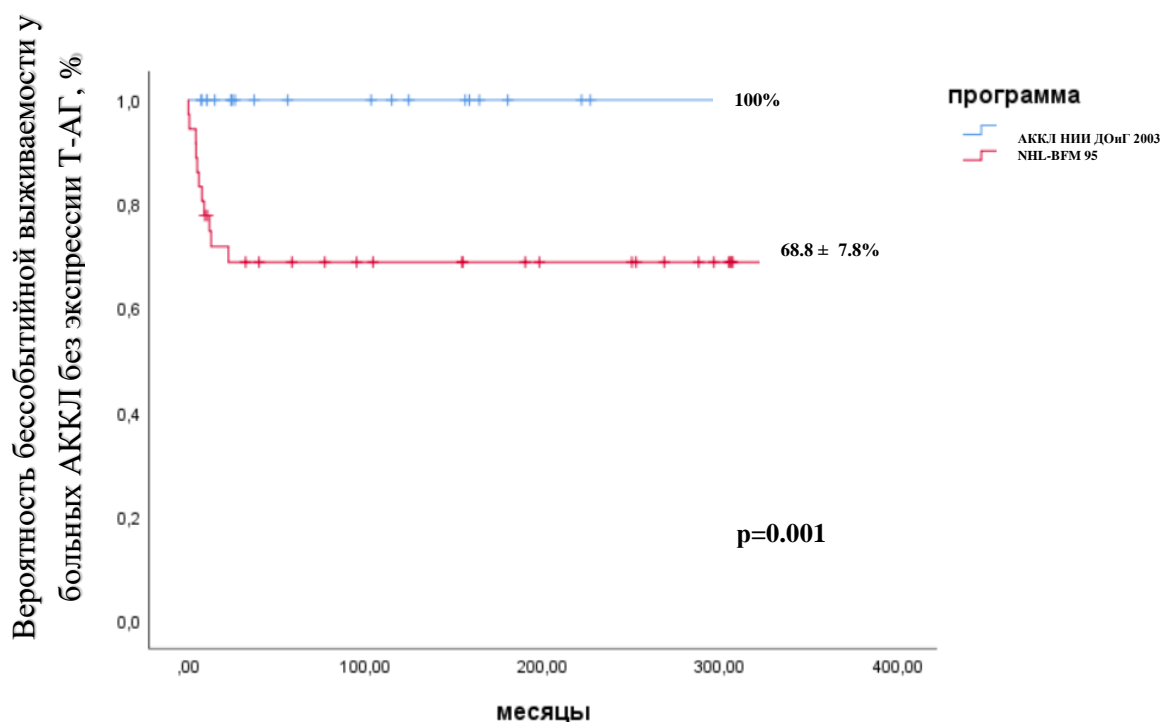
В случае выявления экспрессии Т-клеточных маркеров показатели выживаемости практически не различались. Так, 10-летняя ОВ у больных с экспрессией Т-клеточных антигенов, получивших лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 составила  $92.3 \pm 5.2\%$ , а при лечении согласно протоколу NHL-BFM 95 –  $86.7 \pm 6.8$  ( $p=0.041$ ) (Рисунок 16).



**Рисунок 16** - Общая выживаемость больных с экспрессией Т-клеточных антигенов

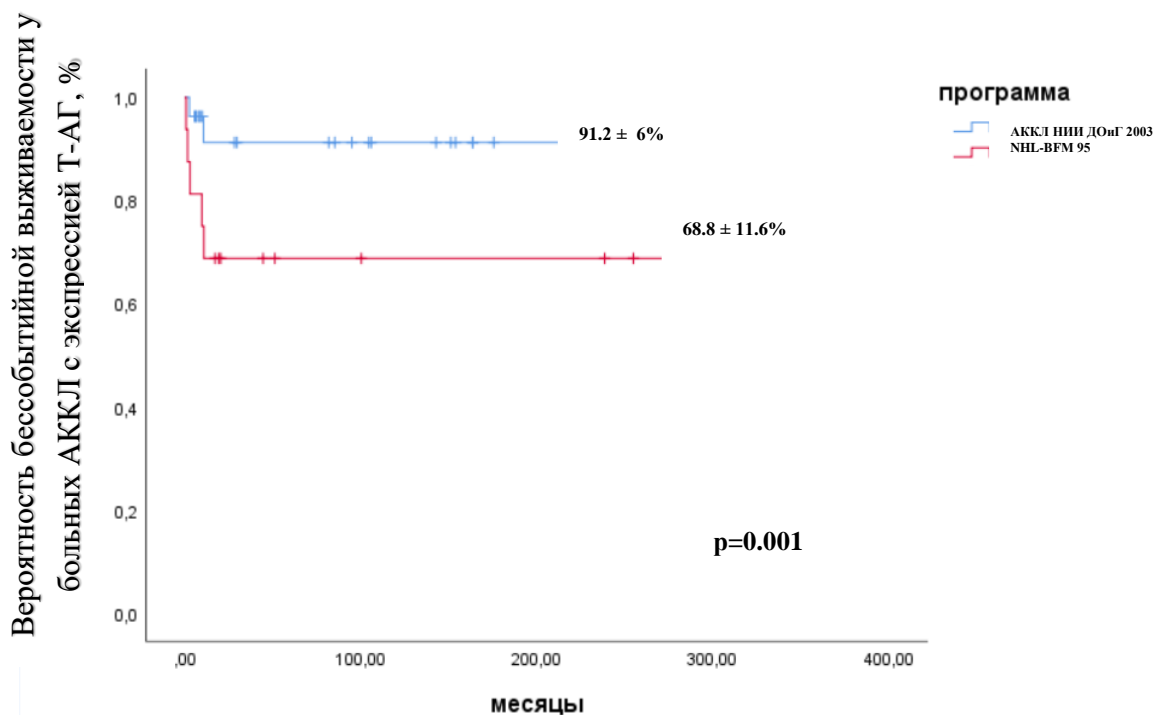
Показано, что показатели общей выживаемости при использовании протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003 выше в обеих группах (вне зависимости от экспрессии Т-клеточных маркеров) и превышают 90%.

При анализе 10-летней БСВ у больных без экспрессии Т-клеточных антигенов, получивших лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003, БСВ составила 100%. При лечении по протоколу NHL-BFM 95 показатели выживаемости были значительно хуже –  $68.8 \pm 7.8$  ( $p=0.001$ ) (Рисунок 17).



**Рисунок 17** - Бессобытийная выживаемость больных АККЛ без экспрессии Т-клеточных антигенов

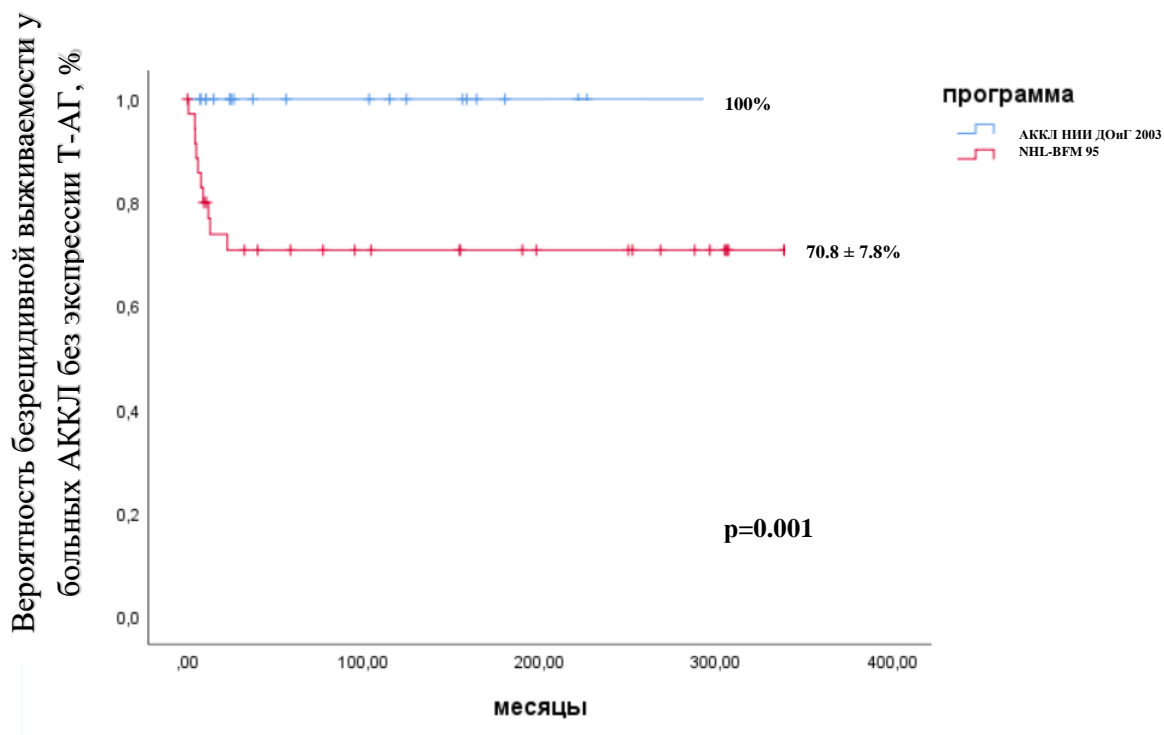
10-летняя БСВ у больных с экспрессией Т-клеточных антигенов, получавших лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 составила  $91.2 \pm 6\%$ , а при лечении согласно протоколу NHL-BFM 95 –  $68.8 \pm 11.6$  ( $p=0.001$ ) (Рисунок 18).



**Рисунок 18** - Бессобытийная выживаемость больных АККЛ с экспрессией Т-клеточных антигенов

В ходе проведения исследования показано, что число событий при лечении согласно дифференцированному, иммуноориентированному протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 было достоверно ниже как в группе больных с экспрессией Т-клеточных антигенов, так и в группе, где данные маркеры выявлены не были.

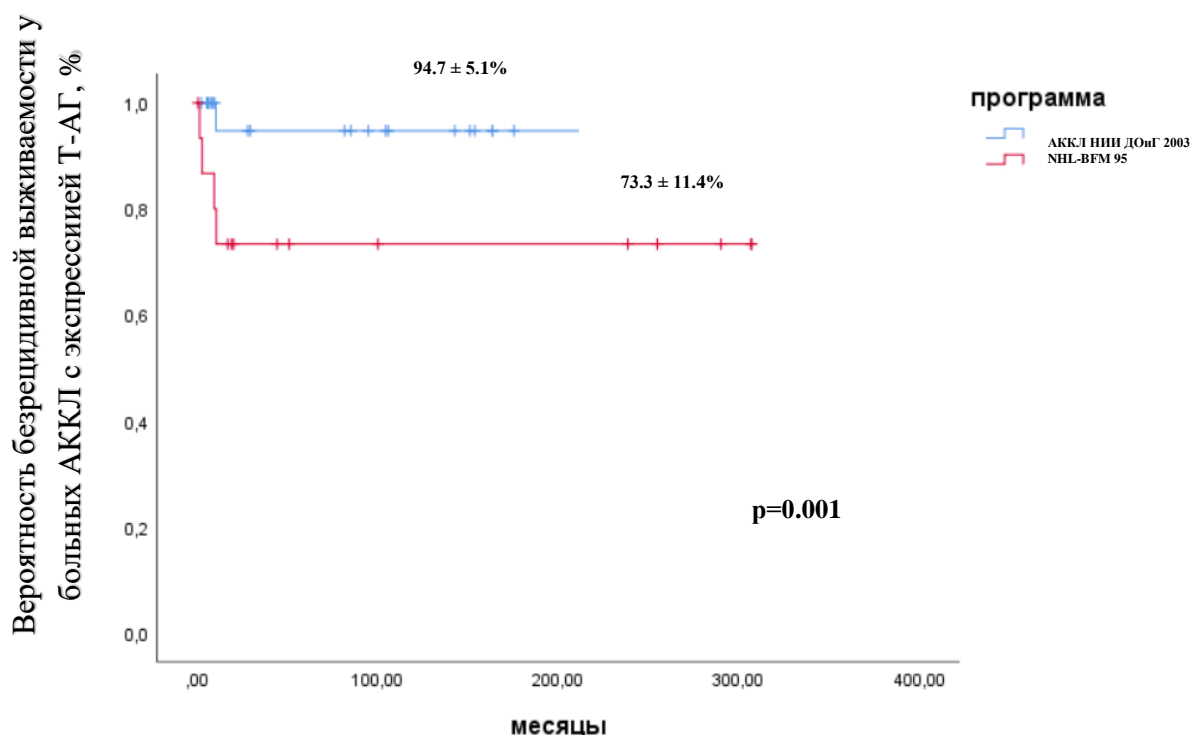
Проведен анализ 10-летней безрецидивной выживаемости больных АККЛ без экспрессии Т-клеточных антигенов в зависимости от прогностической группы риска (Рисунок 19).



**Рисунок 19** - Безрецидивная выживаемость больных АККЛ без экспрессии Т-клеточных антигенов

10-летняя БРВ у больных без экспрессии Т-клеточных антигенов, получавших лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 составила 100%, а при лечении согласно протоколу NHL-BFM 95 –  $70.8 \pm 7.8$  ( $p=0.001$ ) (Рисунок 19).

Проведен анализ 10-летней выживаемости больных АККЛ с экспрессией Т-клеточных маркеров (Рисунок 20).



**Рисунок 20** - Безрецидивная выживаемость больных с экспрессией Т-клеточных антигенов

10-летняя БРВ больных с экспрессией Т-клеточных антигенов, получавших лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 составила  $94.7 \pm 5.1\%$ , а при лечении по протоколу NHL-BFM 95 –  $73.3 \pm 11.4\%$  ( $p=0.001$ ).

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 новой терапии. В то же время, при построении модели Кокса с учётом подварианта экспрессируемого Т-клеточного антигена для оценки индивидуального влияния Т-клеточных антигенов и их комбинаций в случае множественной экспрессии на показатели выживаемости у пациентов в зависимости от программы лечения, были получены статистически незначимые результаты: отношение рисков составило 0.9 (95% ДИ: 0.75 — 1.2),  $p = 0.5$ . Полученные данные могут быть связаны с ограниченным размером выборок и малым числом событий в них.

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.

## ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОГРАММ ХИМИОТЕРАПИИ

Токсичность проводимой терапии оценивалась в соответствии со шкалой токсичности NCI - CTCAE Version 5 (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) [106]. Учитывая, что в зависимости от стадии и группы риска, больным проводились 6 курсов полихимиотерапии с использованием метотрексата в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> (группа стандартного и среднего риска) или 5000 мг/м<sup>2</sup> (группа высокого риска), токсичность оценивалась в соответствии с группой риска.

Проведена оценка токсичности терапии на основании данных 16 пациентов группы стандартного и среднего риска, получавших лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003. Анализ токсичности включал максимально выраженные проявления на протяжении всего лечения (Таблица 13).

**Таблица 13** — Общая характеристика токсичности химиотерапии по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 в группах больных стандартного и среднего риска

Токсичность, grade	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гематологическая	0	0	0	0	0	0	16	100
Сердечно-сосудистая	4	25	2	12,5	0	0	0	0
Почечная	2	12,5	0	0	0	0	0	0
Гепатотоксичность	7	43,8	5	31,3	0	0	0	0
Гастроинтестинальная	2	12,5	8	50	0	0	0	0
Нейротоксичность	4	25	3	18,8	1	6,25	0	0
Кожная	0	0	16	100	0	0	0	0
Дыхательная	0	0	1	6,3	0	0	0	0
Метаболическая	5	31,3	0	0	0	0	0	0

Инфекционная	0	0	0	0	3	18,8	0	0
--------------	---	---	---	---	---	------	---	---

Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у 16 пациентов старше 5 лет; «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось.

Признаки гематологической токсичности IV степени были выявлены у 100% исследуемых пациентов (16 больных) старше 5 лет и проявлялись лейкопенией 4-й степени, нейтропенией 4-й степени и тромбоцитопенией 4-й степени, анемией 3-й степени. Больным проводилась заместительная гемотрансфузионная терапия компонентами крови (эритроцитная взвесь, тромбоконцентрат). Фебрильная нейтропения развилась у 14 больных (87,5%), на фоне проведения комбинированной противомикробной терапии инфекционные осложнения были разрешены.

Сердечно-сосудистая токсичность была выявлена у 4 (25%) пациентов и проявлялась синусовой брадикардией (минимально - 45 ударов в минуту), развившейся на фоне приема глюкокортикостероидов в рамках блока полихимиотерапии. Нарушение ритма протекало бессимптомно и выявлялось при плановом измерении показателей артериального давления и пульса. У 2 пациентов (12,5%) отмечалось повышение уровня артериального давления (находившееся в интервале 95 – 99 перцентиля для данного возраста), также ассоциированное с приемом глюкокортикостероидов. Описанные нарушения разрешились после завершения противоопухолевого лечения. Ни у одного пациента, получавшего химиопрепараты антрациклинового ряда, не было выявлено снижения фракции выброса.

При оценке клинико-лабораторных проявлений нефротоксичности было определено, что у 2 (12,5%) больных при биохимическом исследовании мочи определялась глюкозурия, что соответствовало нефротоксичности I степени. Проявления дизурии отмечались у 1 (0,6%) пациента; на фоне спазмолитической терапии жалобы были купированы. Уровень мочевины, креатинина у всех 16 больных оставался в пределах референсных значений. Ни у одного пациента,

получавшего противоопухолевую терапию с включением алкилирующих агентов (ифосфамид, циклофосфамид), не было выявлено признаков геморрагического цистита.

Проявления гепатотоксичности были выявлены у 12 пациентов (75%): наиболее часто встречалось повышение содержания трансаминаз до значения, не превышающего 3 верхних границ нормы (7 пациентов, 43,8%), что соответствовало гепатотоксичности I степени. Реже была диагностирована гепатотоксичность II степени - 5 больных (31,3%). Проведение инфузионной терапии, гепатопротекторной терапии (адеметионин, урсодезоксихолевая кислота) способствовали разрешению описанных изменений. Выявленных случаев гипопроteinемии, гипоальбуминемии в данной группе больных описано не было.

Наиболее частым проявлением гастроинтестинальной токсичности в данной группе пациентов был мукозит I-II степени: у 10 пациентов (62,5%) после проведения курса полихимиотерапии с использованием высокодозного метотрексата ( $1000 \text{ мг/м}^2$ ) определялись участки изъязвления слизистой ротовой полости, не сопровождавшиеся выраженным болевым синдромом и не ограничивающие прием пищи. Другим частым проявлением гастроинтестинальной токсичности стал энтероколит: у 5 пациентов (31,3%) частота стула не превышала 4 раз в сутки, у 2 (12,5%) – от 4 до 6 раз. Жалобы на тошноту, рвоту отмечались у 13 пациентов (81,3%) – преимущественно I, II степени, согласно критериям шкалы CTCAE 5.0.

Симптомы нейротоксичности проявлялись головной болью: данная жалоба встречалась у 4 (25%) пациентов. У 3 больных (18,8%) отмечались жалобы на парестезии в области верхних и нижних конечностей, разрешившиеся на фоне терапии витаминами группы B, глутаминовой кислотой. У 1 пациента (6,3%) после 1-го курса полихимиотерапии отмечалось развитие пареза лицевого нерва слева, разрешившегося на фоне нейропротекторной терапии и проведения реабилитационных мероприятий.

У всех пациентов (16 больных, 100%) в рамках кожной токсичности наблюдалось полная обратимая алопеция. Эритема отмечалась в 2 случаях

(12,5%), после введения высокодозного метотрексата. Пигментация кожи в области складок крупных суставов (локтевой, коленный) встречалась часто и была выявлена у 12 больных (75%).

Среди осложнений со стороны дыхательной системы следует отметить бронхообструктивный синдром, который развился у 1 больного (6,3%) с аллергической реакцией на L-аспарагиназу. Описанная симптоматика отмечалась после 2-го введения препарата и была разрешена после прекращения введения препарата, проведения десенсибилизирующей терапии.

Метаболические нарушения I степени отмечены у 5 (31,3%) больных: по данным биохимического анализа крови, у пациентов была выявлена гипокальциемия (4 больных, 25%), у 1 больного был снижен уровень калия (6,25%). Другие метаболические нарушения (нарастание уровня лактата, задержка элиминации метотрексата) зарегистрированы не были.

Инфекционные осложнения в настоящей группе пациентов встречались редко и были представлены пневмонией (2 пациента, 12,5%) и синуситом (1 пациент, 6,3%).

При оценке спектра и степени выраженности токсических явлений в группе больных АККЛ высокого риска (32 пациента), получавших лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003, наиболее частыми оказались кожная, метаболическая и нейротоксичность (Таблица 14).

**Таблица 14** — Общая характеристика токсичности химиотерапии по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 в группе больных высокого риска

Токсичность, grade	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гематологическая	0	0	0	0	0	0	30	100
Сердечно-сосудистая	7	21,9	5	15,6	0	0	0	0
Почечная	4	12,5	0	0	0	0	0	0
Гепатотоксичность	15	50	6	20	0	0	0	0
Гастроинтестинальная	0	0	7	23	15	50	0	0

Продолжение таблицы 14

Нейротоксичность	10	31,3	0	0	0	0	1	3,1
Кожная	0	0	32	100	0	0	0	0
Дыхательная	0	0	3	9,4	0	0	0	0
Метаболическая	20	62,3	0	0	0	0	0	0
Инфекционная	0	0	0	0	8	26,6	0	0

Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у 16 пациентов старше 5 лет; «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось.

Гематологическая токсичность IV степени была выявлена у 100% исследуемых пациентов (30 больных) старше 5 лет, проявлялась лейкопенией 4-й степени, нейтропенией 4-й степени и тромбоцитопенией 4-й степени, анемией 3-й степени. Больным проводилась заместительная гемотранфузионная терапия компонентами крови. Фебрильная нейтропения была диагностирована у 100% больных, на фоне проведения комбинированной противомикробной терапии инфекционные осложнения были разрешены.

Проявления сердечно-сосудистой токсичности по типу синусовой брадикардии (бессимптомно протекавшей) были выявлены у 7 больных (21,9%) и были ассоциированы с приемом глюкокортикостероидов. Жалобы на повышение показателей артериального давления отмечались у 5 больных (15,6%), при этом показатели систолического/диастолического артериального давления находились в интервале между 95-м перцентилем для данного возраста и 99-м перцентилем. Описанные нарушения разрешились после завершения противоопухолевой терапии. У 1 пациента (3,1%) отмечался эпизод синусовой тахикардии (максимально 180 ударов в минуту), разрешившийся самостоятельно. Ни у одного пациента, получавшего химиопрепараты антрациклинового ряда, не было выявлено снижения фракции выброса.

Признаки протеинурии I степени, глюкозурии I степени были отмечены у 4 пациентов (12,5%). Ранее всем пациентам с проявлениями нефротоксичности проводилась терапия с использованием высокодозного (5000 мг/м<sup>2</sup>) метотрексата,

указанные изменения разрешились в посткурсовом периоде, на фоне проведения инфузионной терапии.

Гепатотоксичность встречалась достаточно часто и была выявлена у 26 пациентов (81,3%), из которых у 15 максимальный показатель печеночных ферментов находился в пределах 3 - 5 верхних границ нормы, у 6 – от 6 до 20 верхних границ нормы. На фоне сопроводительной терапии отмечалась нормализация показателя трансаминаз. У 4 пациентов (12,5%) при проведении биохимического анализа крови отмечалась гипоальбуминемия ниже 30 г/л, что, наряду с отечным синдромом, тенденцией к задержке жидкости являлось основанием для заместительной трансфузии раствора альбумина.

Гастроинтестинальная токсичность также была диагностирована у большей части больных: у 7 пациентов она была представлена мукозитом II степени (21,9%), у 15 – мукозитом III степени (46,8%). Другим частым проявлением гастроинтестинальной токсичности стал энтероколит: у 5 пациентов (31,3%) частота стула не превышала 4 раз в сутки, у 2 (12,5%) – от 4 до 6 раз. Жалобы на тошноту, рвоту отмечались у 13 пациентов (81,3%), что соответствовало I степени гастроинтестинальной токсичности, согласно критериям шкалы СТСАЕ 5.0.

Проявления нейротоксичности были представлены преимущественно головной болью, данная жалоба отмечалась у 10 (31,3%) пациентов. Признаки парестезии в области пальцев верхних и нижних конечностей были выявлены у 6 (18,8%) больных. У 1 больной (3,1%) в посткурсовом периоде отмечалось развитие энцефаломиелита смешанного генеза (токсического, вирусного), сопровождавшегося неврологической симптоматикой в виде нижнего вялого парапареза, экстрапирамидного синдрома, нарушения уровня сознания (глубокое оглушение). По данным вирусологического исследования ликвора методом ПЦР, был выявлен аденовирус. На фоне противовирусной терапии, пульс-терапии метилпреднизолоном отмечался частичный регресс описанных осложнений.

У всех пациентов (32 больных, 100%) в рамках кожной токсичности наблюдалось полная обратимая алопеция. Эритема была отмечена у 10 (31,3%) пациентов, пигментация кожи - у 16 больных (50%).

Токсические проявления со стороны дыхательной системы были представлены бронхообструктивным синдромом, который развился у 3 больных (9,37%) с аллергической реакцией на L-аспарагиназу/ПЭГ-аспарагиназу.

Метаболические нарушения I степени отмечены у 20 (62,3%) больных и были представлены гипокалиемией и/или гипокальциемией, а также транзиторной гипергликемией (максимальный показатель содержания глюкозы в крови – 18 ммоль/л), развившейся в период проведения курса полихимиотерапии. У 1 пациента отмечалась задержка элиминации метотрексата (максимальное значение 5 ммоль/л), на фоне гипергидратации, форсированного диуреза элиминация была достигнута к 96 часу.

Инфекционные осложнения в настоящей группе пациентов были представлены пневмонией (7 пациента, 21,8%), катетер-ассоциированной инфекцией (5 пациентов, 15,6%). У 2 пациентов инфекционные осложнения соответствовали 3 степени (сепсис) и требовали комбинированной противомикробной терапии препаратами резерва.

Согласно проведенному анализу токсичности, терапия по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 не привела к развитию серьезных инфекционно-токсических осложнений, приведших к летальному исходу.

Проведена оценка токсичности терапии на основании данных 12 пациентов группы среднего риска (пациентов группы стандартного риска в исследовании не было), получавших лечение согласно протоколу NHL-BFM 95. Анализ токсичности включал максимально выраженные проявления на протяжении всего лечения (Таблица 15).

**Таблица 15** — Общая характеристика токсичности химиотерапии по протоколу NHL-BFM 95 в группе больных среднего риска

Токсичность, grade	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гематологическая	0	0	0	0	0	0	12	100
Сердечно-сосудистая	1	8,3	2	16,6	0	0	0	0

Почечная	2	16,6	0	0	0	0	0	0
Гепатотоксичность	4	44,4	5	55,5	0	0	0	0
Гастроинтестинальная	3	25	7	28,3	0	0	0	0
Нейротоксичность	3	25	2	16,6	0	0	0	0
Кожная	0	0	12	100	0	0	0	0
Дыхательная	0	0	1	0	0	0	0	0
Метаболическая	6	50	0	0	0	0	0	0
Инфекционная	0	0	0	0	2	16,6	0	0

Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у 12 пациентов старше 5 лет; «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось.

Признаки гематологической токсичности IV степени были выявлены у 100% исследуемых пациентов (12 больных) старше 5 лет и проявлялись лейкопенией 4-й степени, нейтропенией 4-й степени и тромбоцитопенией 4-й степени, анемией 3-й степени. Фебрильная нейтропения развилась у 7 больных (58,3%), на фоне проведения комбинированной противомикробной терапии инфекционные осложнения были разрешены.

Сердечно-сосудистая токсичность регистрировалась у 3 (25%) пациентов и проявлялась синусовой брадикардией и повышением артериального давления (наивысший показатель АД находится в пределах 95 - 99 перцентиля). Указанные осложнения развились во время проведения курса полихимиотерапии и разрешились после его завершения.

Признаки нефротоксичности определялись у 2 (16,6%) больных: при проведении клинического анализа мочи у пациентов определялась глюкозурия, протеинурия, что соответствовало нефротоксичности I степени. Других токсических осложнений, в том числе после проведения полихимиотерапии с включением ифосфамида, циклофосфамида, не было отмечено.

Транзиторное повышение трансаминаз осложнило лечение у 9 пациентов (75%), в 100% случаев признаки гепатотоксичности отмечалось после проведения

курса полихимиотерапии с метотрексатом. У 4 пациентов (44,4%) повышение содержания трансаминаз не превышало 3 верхних границ нормы, что соответствовало гепатотоксичности I степени. Гепатотоксичность II степени отмечалась у 5 больных (55,5%). На фоне инфузионной и гепатопротекторной терапии происходила нормализация уровня трансаминаз.

Гастроинтестинальная токсичность была отмечена у 10 пациентов (83,3%) и проявлялась преимущественно мукозитом I (3 пациента, 25%) или II степени (7 пациентов, 58,3%). Частота выявления энтероколита составила 40% (4 больных): у всех 4 пациентов кратность стула соответствовала токсичности II степени. Жалобы на тошноту, рвоту отмечались у 8 пациентов (66,6%) – преимущественно I степени.

Симптомы нейротоксичности были представлены жалобами на головную боль, что было выявлено у 3 (25%) пациентов. Проявления полинейропатии по типу парестезии в области верхних и нижних конечностей определялись у 2 (16,6%) больных.

У всех пациентов (12 больных, 100%) в рамках кожной токсичности наблюдалось полная обратимая алопеция. Часто определялись проявления ладонно-подошвенного синдрома по типу эритемы – в 4 случаях (33,3%), гиперпигментации кожи - в 5 случаях (41,6%).

Осложнений со стороны дыхательной системы выявлено не было.

Метаболические нарушения I степени отмечены у 6 (50%) больных и были представлены гипокальциемией, гипокалиемией, гипергликемией. Указанные изменения клинически не проявлялись и были выявлены при плановом биохимическом анализе крови.

Инфекционные осложнения в настоящей группе пациентов были диагностированы у 2 больных (16,6%) и были представлены пневмонией, разрешившейся на фоне комбинированной противомикробной терапии.

В группе больных АККЛ высокого риска, получавших лечение по протоколы NHL-BFM 95, оценка токсичности терапии проведена в 40 случаях.

Анализ токсичности включал максимально выраженные проявления на протяжении всего лечения (Таблица 16).

**Таблица 16** — Общая характеристика токсичности химиотерапии по протоколу NHL-BFM 95 в группе больных высокого риска

Токсичность, grade	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гематологическая	0	0	0	0	0	0	40	100
Сердечно-сосудистая	6	15	12	30	8	20	0	0
Почечная	4	15	0	0	0	0	0	0
Гепатотоксичность	3	7,5	12	30	17	53,1	0	0
Гастроинтестинальная	0	0	6	15	27	67,5	0	0
Нейротоксичность	14	35	4	10	0	0	0	0
Кожная	0	0	39	0,9	0	0	0	0
Дыхательная	0	0	1	6,3	0	0	0	0
Метаболическая	22	55	0	0	0	0	1	2,5
Инфекционная	0	0	0	0	15	37,5	0	0

Примечание: гематологическая токсичность оценивалась у 40 пациентов старше 5 лет; «0» — пациентов с данной степенью токсичности не наблюдалось.

Гематологическая токсичность IV степени была выявлена у 100% исследуемых пациентов (40 больных) старше 5 лет. По данным клинического анализа крови, у больных определялась лейкопения 4-й степени, нейтропения 4-й степени, тромбоцитопения 4-й степени, анемия 3-й степени. Фебрильная нейтропения была диагностирована у 39 из 40 больных (1 пациент погиб на этапе индукции ремиссии от синдрома острого лизиса опухоли).

Проявления сердечно-сосудистой токсичности были выявлены у 26 пациентов (65%) и были представлены эпизодами синусовой брадикардии, синусовой тахикардии, артериальной гипертензии.

Признаки протеинурии I степени, глюкозурии I степени были выявлены у 4 пациентов (15%). Описанные изменения были диагностированы при плановом клинико-лабораторном обследовании. В посткурсовом периоде отмечалась нормализация показателей общего анализа мочи.

Повышение печеночных трансаминаз было отмечено у 32 пациентов (80%), при этом изменения, соответствовавшие гепатотоксичности I степени были только у 3 обследуемых (7,5%). Значительно чаще определялось повышение трансаминаз до 3 - 5 верхних границ нормы – у 12 обследуемых (30%), у 17 – от 6 до 20 верхних границ нормы (53,1%). На фоне сопроводительной терапии отмечалась нормализация показателей трансаминаз. Признаки гипоальбуминемии, соответствовавшие токсичности II степени, определялись у 4 больных (10%).

У пациентов, получавших блоки химиотерапии с включением высокодозного метотрексата, часто диагностировалась гастроинтестинальная токсичность. Так, у 6 больных (15%) выявленные изменения на слизистой ротовой полости соответствовали мукозиту II степени, у 27 – мукозиту III степени (67,5%). Другим частым проявлением гастроинтестинальной токсичности стал энтероколит: у 5 пациентов (31,25%) частота стула не превышала 4 раз в сутки, у 2 (12,5%) – от 4 до 6 раз. Жалобы на тошноту, рвоту отмечались у 13 пациентов (81,25%), что соответствовало I степени гастроинтестинальной токсичности.

Проявления нейротоксичности I степени встречались достаточно часто: жалобы на умеренную головную боль, не требовавшую медикаментозной коррекции, отмечалась у 14 (35%) пациентов. Проявления полинейропатии по типу парестезии в области пальцев верхних и нижних конечностей были выявлены у 4 (10%) больных.

Проявления кожной токсичности (полная обратимая алопеция) наблюдались у 39 из 40 больных (1 больной погиб до развития алопеции на этапе индукции ремиссии). Часто встречались изменения на коже по типу эритемы - у 12 (30%) пациентов, пигментация кожи - у 14 больных (35%).

Токсические проявления со стороны дыхательной системы в данной группе больных зарегистрированы не были.

Метаболические нарушения I степени отмечены у 22 (55%) больных и были представлены гипокалиемией и/или гипокальциемией и/или гипергликемией. У 1 пациента (2,5%) отмечалось развитие синдрома острого лизиса опухоли (4 степень метаболической токсичности), что проявилось гиперкалиемией, гиперфосфатемией, повышением мочевой кислоты, ЛДГ. В дальнейшем стабилизировать состояние пациента не удалось, гибель больного наступила в связи с развитием почечной и сердечной недостаточности.

Инфекционные осложнения в настоящей группе пациентов были представлены пневмонией (12 пациентов, 30%), синуситом (2 пациента, 5%), катетер-ассоциированной инфекцией (6 пациентов, 15%). Септические осложнения были выявлены у 3 пациентов (7,5%), на фоне проведения комбинированной противомикробной терапии инфекционные осложнения были купированы.

При анализе токсичности двух протоколов частота развития осложнений была сопоставима, за исключением 1 случая синдрома острого лизиса опухоли у больного, получавшего терапию по протоколу NHL-BFM 95. Наиболее часто у больных вне зависимости от проводимого протокола лечения отмечались признаки кожной и гастроинтестинальной токсичности I – III степени, гематологической токсичности IV степени. Таким образом, терапия по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 не сопровождалась более выраженной токсичностью по сравнению со стандартным протоколом NHL-BFM 95.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди всех неходжкинских лимфом у детей АККЛ составляет до 10-15%, уступая по частоте встречаемости лимфоме Беркитта и лимфобластным лимфомам из клеток-предшественников. С момента первого описания АККЛ Н.Stein в мировой литературе в 1985г., за более чем 40-летний период, были достигнуты значительные успехи в изучении морфоиммунологических, цитогенетических характеристик этой опухоли, а также были продемонстрированы возможности лечения АККЛ с использованием как «блоковых» схем, так и пролонгированных ОЛЛ-подобных режимов, предполагающих длительное введение химиопрепаратов. Вне зависимости от используемого протокола терапии, достигнуты показатели долгосрочной выживаемости 60-80%. Принимая во внимание иммунологические особенности АККЛ (экспрессия CD30, ALK), в качестве одной из возможных лечебных опций была рассмотрена возможность использования таргетных препаратов (брентуксимаб ведотин, кризотиниб) в 1-й линии. Несмотря на успешное применение этих препаратов у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами АККЛ, модификация терапии 1-й линии таргетными препаратами не привела к повышению показателей выживаемости. С целью выявления возможных причин неудач лечения были определены факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом. Различными исследовательскими группами при анализе результатов терапии по протоколам BFM, SFOP и UKCCSG в качестве риск-ассоциированных факторов были предложены такие характеристики, как поражение кожи, внутренних органов, медиастинальных лимфатических узлов. В то же время, результаты терапии по протоколу ALCL99 не подтвердили прогностической значимости этих факторов. В 2013г. Abramov D. и соавторы сообщили о более низких показателях выживаемости у пациентов с CD8+ АККЛ, а также о более частой стратификации таких пациентов в клинические группы высокого риска.

Для улучшения результатов первичного лечения у больных АККЛ, снижения частоты рецидивов и развития рефрактерности в условиях ФГБУ

НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина Минздрава России НИИ ДОиГ им. академика РАМН Л.А. Дурнова, был разработан протокол АККЛ НИИ ДОиГ 2003, учитывающий иммунологические особенности опухоли, наряду со стадией и прогностической группой риска. Так, у пациентов с экспрессией Т-клеточных маркеров на поверхности опухолевых клеток в схему каждого блока включен противоопухолевый ферментный препарат L-аспарагиназа в дозе 10000 МЕ/м<sup>2</sup>. В настоящей диссертационной работе проведена сравнительная оценка эффективности стандартной программы NHL-BFM 95 и дифференцированного, иммуноориентированного протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003.

По результатам проведенного исследования было показано, что АККЛ в описываемой когорте больных характеризовалась клинической и морфоиммунологической гетерогенностью. У большинства больных (72%) АККЛ характеризовалась классическим гистологическим вариантом, тогда как частота встречаемости мелкоклеточного и лимфогистиоцитарного вариантов составила 15% и 13% соответственно. При проведении иммуногистохимического исследования отмечено, что экспрессия антигена CD30 была выявлена у 100 (100%) больных, ALK – у 98 (98%) больных. Т-клеточные маркеры (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) определялись на поверхности опухолевой клетки у 43% больных. В большинстве (более 70%) случаев заболевание диагностировалось на распространенных (III, IV) стадиях, а в группу высокого риска были стратифицированы не менее 65% больных. Заболевания характеризовались клинической гетерогенностью: помимо лимфаденопатии, выявленной у 94 (94%) больных, отмечалось опухолевое поражение кожи, мягких тканей, внутренних органов (в том числе костей, легких). Таким образом, преобладали больные с диссеминированным течением заболевания, поражением органов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом.

При оценке результатов терапии по двум протоколам, с длительностью наблюдения 10 лет, при использовании программы ПХТ с применением дифференцированного, иммуноориентированного подхода (протокол АККЛ НИИ ДОиГ 2003), были достигнуты показатели ОВ в  $95.7 \pm 4.8\%$ , 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 данные ОВ –  $82.0 \pm 5.4\%$ , БСВ –  $68.6 \pm 6.5\%$ , БРВ –  $71.4 \pm 6.4\%$ .

Дополнительной особенностью нового протокола стало включение поддерживающей терапии винбластином  $6 \text{ мг/м}^2$  в течение 6 месяцев с интервалом каждые 3 недели, что отличает его от других программ лечения крупноклеточных неходжкинских лимфом у детей.

Следует отметить, что результаты лечения больных АККЛ с наиболее прогностически неблагоприятными стадиями и группами риска в случае терапии по стандартному протоколу NHL-BFM 95 были низкими: так, 10-летняя ОВ больных 4 стадией АККЛ составила  $62.5 \pm 15.5\%$ , БСВ –  $51.9 \pm 13.2\%$ , БРВ –  $55.6 \pm 13.6\%$ , а у больных АККЛ группы высокого риска 10-летняя ОВ достигала  $74.6 \pm 7.7\%$ , БСВ –  $59.7 \pm 8.3\%$ , БРВ –  $62.9 \pm 8.4\%$ . У больных АККЛ аналогичных стадий и групп риска, получавших терапию по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003, все показатели выживаемости превышали 80%. Показано, что при оценке эффективности терапии АККЛ в зависимости от стадии, для пациентов с поражением ЦНС/костного мозга/множественным вовлечением костей результаты лечения были наихудшими при использовании стандартного протокола. При терапии согласно дифференцированному, иммуноориентированному протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 достигнуты хорошие показатели выживаемости даже в группе пациентов с диссеминированным течением заболевания.

Принимая во внимание ассоциацию экспрессии Т-клеточных маркеров с неблагоприятным прогнозом заболевания, проводился статистический анализ с определением показателей выживаемости в зависимости от наличия/отсутствия экспрессии Т-клеточных маркеров. Было подтверждено негативное влияние этого показателя на прогноз при отсутствии дифференцированной, иммуноориентированной терапии – так, 10-летняя ОВ, БСВ, БРВ у пациентов с экспрессией Т-клеточных маркеров при проведении терапии по стандартному

протоколу NHL-BFM 95, не учитывающем иммунологические особенности опухоли, составила  $86.7 \pm 6.8\%$ ,  $68.8 \pm 11.6\%$ ,  $73.3 \pm 11.4\%$ , а при терапии по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003, с использованием дифференцированного подхода -  $92.3 \pm 5.2\%$ ,  $91.2 \pm 6\%$ ,  $94.7 \pm 5.1\%$ . При этом у больных без выявленной экспрессии Т-клеточных маркеров были получены следующие результаты: 10-летняя ОВ, БСВ, БРВ у больных, получивших лечение согласно протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 составила 100% во всех случаях, а при лечении согласно протоколу NHL-BFM 95 –  $80 \pm 6.8\%$ ,  $68.8 \pm 7.8\%$ ,  $70.8 \pm 7.8\%$ . Было показано, что, несмотря на подтвержденное негативное прогностическое значение экспрессии Т-клеточных маркеров, использование протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003 продемонстрировало достижение ОВ, БСВ, БРВ, превышающих 90%, даже у больных с признаками, свидетельствующими о плохом прогнозе.

Следовательно, при наличии традиционно считающихся неблагоприятными факторов, таких как экспрессия Т-клеточных маркеров, а также у больных диссеминированными формами АККЛ с вовлечением органов риска (кожи, костей, легких), проведение дифференцированной, иммуноориентированной, риск-адаптированной терапии позволяет достичь высоких показателей выживаемости и снизить частоту развития рефрактерности и рецидивов. При терапии по протоколу NHL-BFM 95 отмечалось развитие 16 событий, представленных 7 рефрактерными течениями заболевания, 8 рецидивами, 1 случаем индукционной летальности. Проведение второй линии терапии позволили достичь ремиссии у 3 пациентов с рефрактерным течением и 2 пациентов с рецидивом. При терапии по протоколу АККЛ НИИ ДОиГ 2003 отмечалось значительно меньше событий: 1 рефрактерное течение и 1 рецидив. Проведение второй и последующих линий терапии не было эффективным, и больные погибли от прогрессирования заболевания. Индивидуализированный подход к терапии с учетом иммунологических особенностей опухоли позволил достичь существенных успехов в лечении больных АККЛ вне зависимости от наличия факторов с негативным прогностическим значением.

## 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, CD8) маркеров.

2. Современная терапия ALK-позитивной 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.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

6-MP – 6-меркаптопурин

АККЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БРВ – безрецидивная выживаемость

БСВ – бессобытийная выживаемость

ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография

ПХТ – полихимиотерапия

СОД – суммарная очаговая доза

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

AIEOP – Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase

АКТ1 – RAC-alpha serine/threonine-protein kinase

АРО – vincristine, doxorubicin, prednisone

АТИС - 5-Aminoimidazole-4-Carboxamide Ribonucleotide Formyltransferase

BV – brentuximab vedotin, брентуксимаб ведотин

BFM – Berlin-Frankfurt-Munster

CCSG – Children’s Cancer Study Group

CD – cluster of differentiation

CLTC – clathrin

COG – Children’s Oncology Group

COP – vincristine, cyclophosphamide, prednisone

CCG – Children's Cancer Group

CZ – crizotinib

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer

FISH – fluorescence in situ hybridization

FLU/VP – fludarabine/vepesid

HD MTX – high dose methotrexate

ICE – ifosfamide, carboplatin, etoposide

MEK – mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase

MSN – moesin

MYH9 – myosin, heavy chain 9

PI3K – Phosphoinositide 3-kinases

POG – Pediatric Oncology Group

TIA-1 – T-cell intracellular antigen 1

TFG – trafficking from ER to Golgi regulator

TNRF – tumor necrosis factor receptor

TNFRSF8 – tumor necrosis factor receptor superfamily, member 8

TPM3 – tropomyosin 3

TPM4 – tropomyosin 4

VBL – vinblastine

ViGEPD – vinblastine, gemcitabine, dacarbazine, prednisone

VM-26 – teniposide

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Classification and diagnostic evaluation of nodal T- and NK-cell lymphomas / A. L. Feldman, C. Laurent, M. Narbaitz [et all] // *Virchows Arch.* – 2023. – Vol. 482. – № 1. – P. 265–279.
2. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells / H. Stein, D.Y. Mason, J. Gerdes [et all] // *Blood.* – 1985. – Vol. 66. – №4. – P. 848-858.
3. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. / N.L. Harris, E.S. Jaffe, H. Stein [et all] // *Blood.* – 1994. – Vol. 84. – №5. – P. 1361-1392.
4. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms / R. Alaggio, C. Amador, I. Anagnostopoulos [et al.] // *Leukemia.* – 2022. – Vol. 36. – № 7. – P. 1720–1748
5. Treatment Options for Paediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): Current Standard and beyond / N. Prokoph, H. Larose, M.S. Lim [et all] // *Cancers.* 2018. – Vol. 10. – №4. – P. 99.
6. Inghirami, G. Anaplastic large-cell lymphoma / G. Inghirami, S. A. Pileri, & European T-Cell Lymphoma Study Group // *Seminars in diagnostic pathology* – 2011. Vol. 28. – №3. – P. 190–201.
7. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients / S.D. Turner, L. Lamant, L. Kenner [et all] // *Br J Haematol.* – 2016. – Vol. 173. – № 4. – P. 560–572.
8. Shustov A. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management / A. Shustov, L. Soma // *Cancer Treat Res.* – 2019. – Vol. 176. – P. 127–144.
9. Research progresses in the pathogenesis of anaplastic large cell lymphoma / X. L. Shi, X. W. Tang, D. P. Wu // *Chin J Cancer.* – 2011. – Vol. 30. – № 6. – P. 392–399.

10. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives / M. S. Cairo, A. Beishuizen // *Br J Haematol.* – 2019. – Vol. 185. – № 6. – P. 1021–1042.

11. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions / C. van der Weyden, S. Pileri, A. Feldman [et all.] // *Blood Cancer J.* – 2017. – Vol. 7. – Article e603.

12. Современные аспекты диагностики и лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей (обзор литературы) / Левашов А.С., Валиев Т.Т., Ковригина А.М. и др. // *Клиническая онкогематология.* 2016. №2.

13. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: features and outcomes of 235 patients from the International T-Cell Project / A. Shustov, M. E. Cabrera, M. Civallero [et all] // *Blood Adv.* – 2021. – Vol. 5. – № 3. – P. 640–648.

14. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative / A. J. Ferreri, S. Govi, S. A. Pileri [et all] // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2013. – Vol. 85. – № 2. – P. 206–215.

15. Барышников, А.Ю. Лимфомы у детей: практ. рук. / А.Ю. Барышников, Т.Т. Валиев, А.Н. Губин // Под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой – М.: Практическая медицина, 2014. – 240 с.: ил.

16. Валиев Т.Т. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей / Т.Т. Валиев, О.В. Морозова, А.М. Ковригина и др. // *Гематология и трансфузиология.* – 2012. – №1. – т. 51. – С.3 - 9.

17. 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 / M. Trivedi, P. Thankamony, M. Nair [et all] // *Pediatr Hematol Oncol.* – 2023. – Vol. 40. – №5. – P. 485–496.

18. Clinical characteristics and treatment outcomes of children with anaplastic large cell lymphoma: a single center experience / J.Y Han, J.K Suh, S.W Lee [et all] // *Blood Res.* – 2014 – Vol. 49. – №4. – P. 246–252

19. Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects / N. Tsuyama, K. Sakamoto, S. Sakata [et all] // *J Clin Exp Hematop.* – 2017. – Vol. 57. – №3. – P.120–142.

20. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project / K. J. Savage, N. L. Harris, J. M. Vose [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – P. 5496–5504.
21. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome / B. Falini, S. Pileri, P.L. Zinzani [и др.] // *Blood*. – 1999. – Vol. 93. – № 8. – P. 2697–2706.
22. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group / N. Schmitz, L. Trumper, M. Ziepert [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – P. 3418–3425.
23. Immunohistopathological features of anaplastic large-cell lymphoma according to anaplastic lymphoma kinase expression and bone marrow involvement pattern / S. H. Park, H. S. Chi, Y. U. Cho [et al.] // *Histopathology*. – 2013. – Vol. 63. – № 1. – P. 13–18.
24. Leukemic presentation of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with a novel partner, poly(A) binding protein cytoplasmic 1 (PABPC1), responding to single-agent crizotinib / D. Graetz, K. R. Crews, E. M. Azzato [и др.] // *Haematologica*. – 2019. – Vol. 104. – № 5. – P. e218–e221.
25. Clinical presentation of anaplastic large-cell lymphoma in the central nervous system / M. Nomura, Y. Narita, Y. Miyakita [et al.] // *Mol Clin Oncol*. – 2013. Vol.1. №(4). 655–660
26. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience / M. P. Escalon, N. S. Liu, Y. Yang [et al.] // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103. – P. 2091–2098.
27. Ki-1-positive large cell lymphoma: A clinicopathologic study of 41 cases / A. Chott, K. Kaserer, I. Augustin [et al.] // *Am J Surg Pathol*. – 1990. – Vol. 14. – P. 439–448.

28. The Pathological Spectrum of Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) / I. A. Montes-Mojarro, J. Steinhilber, I. Bonzheim [et all.] // *Cancers (Basel)*. – 2018. – Vol. 10. – № 4. – P. 107.
29. ALCL by any other name: the many facets of anaplastic large cell lymphoma / L. Irshaid, M. L. Xu // *Pathology*. – 2020. – Vol. 52. – № 1. – P. 100–110.
30. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive / A. J. Ferreri, S. Govi, S. A. Pileri [et all.] // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2012. – Vol. 83. – № 2. – P. 293–302.
31. Anaplastic large cell lymphomas: ALK positive, ALK negative, and primary cutaneous / X. Xing, A. L. Feldman // *Adv Anat Pathol*. – 2015. – Vol. 22. – № 1. – P. 29–49.
32. Anaplastic large cell lymphoma: features presenting diagnostic challenges / M. A. Pletneva, L. B. Smith // *Arch Pathol Lab Med*. – 2014. – Vol. 138. – № 10. – P. 1290–1294.
33. Anaplastic large cell Ki-1 lymphoma: Delineation of two morphological types / J. K. Chan, C. S. Ng, P. K. Hui [et all.] // *Histopathology*. – 1989. – Vol. 15. – P. 11–34.
34. The small cell variant of anaplastic large cell lymphoma / T. A. Summers, J. T. Moncur // *Arch Pathol Lab Med*. – 2010. – Vol. 134. – № 11. – P. 1706–1710.
35. Anaplastic large cell lymphoma: twenty-five years of discovery / M. C. Kinney, R. A. Higgins, E. A. Medina // *Arch Pathol Lab Med*. – 2011. – Vol. 135. – № 1. – P. 19–43.
36. Lymphohistiocytic T-cell lymphoma (anaplastic large cell lymphoma CD30+/Ki-1+ with a high content of reactive histiocytes) / S. Pileri, B. Falini, G. Delsol [et all.] // *Histopathology*. – 1990. – Vol. 16. – № 4. – P. 383–391.
37. Morphological variability of lymphohistiocytic variant of anaplastic large cell lymphoma (former lymphohistiocytic lymphoma according to the Kiel classification) / W. Klapper, M. Böhm, R. Siebert [et all.] // *Virchows Arch*. – 2008. – Vol. 452. – № 6. – P. 599–605.

38. Prognostic factors in paediatric anaplastic large cell lymphoma: role of ALK / C. Döring, M. Pillon, W. Woessmann [et all] // *Front Biosci (Schol Ed)*. – 2015. – Vol. 7. – № 2. – P. 205–216.

39. A lymphohistiocytic variant of anaplastic large cell lymphoma with demonstration of the t(2;5)(p23;q35) chromosome translocation / G. Ott, B. C. Bastian, T. Katzenberger [et all] // *Br J Haematol*. – 1998. – Vol. 100. – № 1. – P. 187–190.

40. The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL): a new perspective for the classification of cutaneous lymphomas / C. A. Sander, P. Kind, P. Kaudewitz [et all] // *J Cutan Pathol*. – 1997. – Vol. 24. – № 6. – P. 329–341.

41. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma: report of 10 cases / J. Vassallo, L. Lamant, L. Brugieres [и др.] // *Am J Surg Pathol*. – 2006. – Vol. 30. – № 2. – P. 223–229..

42. Hodgkin-like anaplastic large cell lymphoma (previously designated in the REAL classification) has same immunophenotypic features to classical Hodgkin lymphoma / J. Tamaru, M. Tokuhira, N. Nittsu [et all] // *Leuk Lymphoma*. – 2007. – Vol. 48. – № 6. – P. 1127–1138.

43. A novel immunohistochemical classifier to distinguish Hodgkin lymphoma from ALK anaplastic large cell lymphoma / C. Döring, M. L. Hansmann, C. Agostinelli [et all] // *Mod Pathol*. – 2014. – Vol. 27. – P. 1345–1354.

44. The histologic, immunohistochemical, and genetic features of classical Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma with aberrant T-cell/B-cell antigen expression / K. Liang, J. Wang, Y. Wang [et all] // *Hum Pathol*. – 2019. – Vol. 84. – P. 309–320.

45. Sarcomatoid variant of anaplastic large-cell Ki-1 lymphoma / J. K. Chan, R. Buchanan, C. D. Fletcher // *Am J Surg Pathol*. – 1990. – Vol. 14. – P. 983–988.

46. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma / R. D. Gascoyne, P. Aoun, D. Wu [et all] // *Blood*. – 1999. – Vol. 93. – P. 3913–3921.

47. Cytomorphology of ALK+ anaplastic large cell lymphoma displaying spindle cells mimicking a sarcomatous tumor: report of a case / M. Vij, B. Dhir, R. Verma [et al.] // *Diagn Cytopathol.* – 2011. – Vol. 39. – № 10. – P. 775–779.
48. Characterisation of two tumour cell populations in the small cell variant of anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma / K. Noguchi, Y. Ikawa, M. Takenaka [et al.] // *Br J Haematol.* – 2022. – Vol. 196. – № 1. – P. 241–243.
49. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Treatment / X. R. Zhang, P. N. Chien, S. Y. Nam [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14. – № 7. – P. 1650.
50. NPM-ALK: A Driver of Lymphoma Pathogenesis and a Therapeutic Target / E. Andraos, J. Dignac, F. Meggetto // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13. – № 1. – P. 144.
51. A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2;5 translocation / G. Delsol, L. Lamant, B. Mariame [et al.] // *Blood.* – 1997. – Vol. 89. – P. 1483–1490.
52. ALK-positive large B-cell lymphoma: identification of EML4-ALK and a review of the literature focusing on the ALK immunohistochemical staining pattern / K. Sakamoto, H. Nakasone, Y. Togashi [et al.] // *Int J Hematol.* – 2016. – Vol. 103. – P. 399–408.
53. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. H. Swerdlow, E. Campo, S. A. Pileri [et al.] // *Blood.* – 2016. – Vol. 127. – P. 2375–2390.
54. ALK-positive Large B-cell Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 26 Cases With Review of Additional 108 Cases in the Literature / Z. Pan, S. Hu, M. Li [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2017. – Vol. 41. – P. 25–38.
55. CD30: expression and function in health and disease / R. Horie, T. Watanabe // *Semin Immunol.* – 1998. – Vol. 10. – P. 457–470.
56. Genetics of anaplastic large cell lymphoma / Y. Zeng, A. L. Feldman // *Leuk Lymphoma.* – 2016. – Vol. 57. – № 1. – P. 21–27.

57. Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: Clinical features, morphological spectrum, and immunohistochemical profile / K. S. Kwatra, P. A. M. Paul, N. Calton [et all] // *South Asian J Cancer*. – 2017. – Vol. 6. – № 3. – P. 129–131.
58. ALK receptor activation, ligands and therapeutic targeting in glioblastoma and in other cancers / A. Wellstein // *Front. Oncol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 192.
59. Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: current and future perspectives in adult and paediatric disease / T. A. Eyre, D. Khan, G. W. Hall [et all] // *Eur J Haematol.* – 2014. – Vol. 93. – № 6. – P. 455–468.
60. Anaplastic large cell lymphomas lack the expression of T-cell receptor molecules or molecules of proximal T-cell receptor signaling / I. Bonzheim, E. Geissinger, S. Roth [et all] // *Blood*. – 2004. – Vol. 104. – № 10. – P. 3358–3360.
61. Anaplastic large cell lymphoma arises in thymocytes and requires transient TCR expression for thymic egress / T. I. Malcolm, P. Villarese, C. J. Fairbairn [et all] // *Nat Commun.* – 2016. – Vol. 7. – Article 10087.
62. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma / G. Hapgood, K. J. Savage // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – № 1. – P. 17–25.
63. CD30 (Ki-1)-positive malignant lymphomas: clinical, immunophenotypic, histologic, and genetic characteristics and differences with Hodgkin's disease / D. A. Filippa, M. Ladanyi, N. Wollner [et all] // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. – № 7. – P. 2905–2917.
64. Anaplastic large-cell lymphoma with atypical chromosomal translocation t(2;5) and hypophyseal tumor / L. Wang, Y. Tong, Z. Chen [et all] // *Ups J Med Sci.* – 2010. – Vol. 115. – № 4. – P. 287–290.
65. An Exploration into the Origins and Pathogenesis of Anaplastic Large Cell Lymphoma, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive / S. D. Turner // *Cancers (Basel)*. – 2017. – Vol. 9. – № 10. – Article 141.
66. TRK-fused gene (TFG) is a new partner of ALK in anaplastic large cell lymphoma producing two structurally different TFG-ALK translocations / L.

Hernandez, M. Pinyol, S. Hernandez [et all] // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – P. 3265–3268.

67. A new fusion gene TPM3-ALK in anaplastic large cell lymphoma created by a (1;2)(q25;p23) translocation / L. Lamant, N. Dastugue, K. Pulford [et all] // *Blood*. – 1999. – Vol. 93. – P. 3088–3095.

68. Unusual childhood extramedullary hematologic malignancy with natural killer cell properties that contains tropomyosin 4--anaplastic lymphoma kinase gene fusion / S. J. Meech, L. McGavran, L. F. Odom [et all] // *Blood*. – 2001. – Vol. 98. – P. 1209–1216.

69. ATIC-ALK: A novel variant ALK gene fusion in anaplastic large cell lymphoma resulting from the recurrent cryptic chromosomal inversion, inv(2)(p23q35) / G. W. Colleoni, J. A. Bridge, B. Garicochea [et all] // *Am J Pathol*. – 2000. – Vol. 156. – P. 781–789.

70. Identification of novel fusion partners of ALK, the anaplastic lymphoma kinase, in anaplastic large-cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor / J. Cools, I. Wlodarska, R. Somers [et all] // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2002. – Vol. 34. – P. 354–362.

71. Non-muscle myosin heavy chain (MYH9): a new partner fused to ALK in anaplastic large cell lymphoma / L. Lamant, R. D. Gascoyne, M. M. Duplantier [et all] // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2003. – Vol. 37. – P. 427–432.

72. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: an evolving story / I. Bonzheim, J. Steinhilber, F. Fend [et all] // *Front Biosci (Schol Ed)*. – 2015. – Vol. 7. – № 2. – P. 248–259.

73. Diagnosis and management of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents / C. Rigaud, F. Knörr, L. Brugières [et all] // *Best Pract Res Clin Haematol*. – 2023. – Vol. 36. – № 1. – Article 101444.

74. 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 / K. Seidemann, M. Tiemann, M. Schrappe [et all] // *Blood*. – 2001. – Vol. 97. – № 12. – P. 3699–3706.

75. Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens / D. M. Williams, R. Hobson, J. Imeson [et all] // *Br J Haematol.* – 2002. – Vol. 117. – № 4. – P. 812–820.

76. 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. H. Laver, J. M. Kravaka, R. E. Hutchison [et all] // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – № 3. – P. 541–547.

77. Secondary acute promyelocytic leukemia in a child treated with epipodophyllotoxins / J. A. Lopez-Andrew, J. Ferris, A. Verdeguer [et all] // *Am J Pediatr Hematol Oncol.* – 1994. – Vol. 16. – P. 384–386.

78. Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy: report of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) LNH-92 protocol / A. Rosolen, M. Pillon, A. Garaventa [et all] // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104. – № 10. – P. 2133–2140.

79. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group / L. Brugières, M. C. Le Deley, A. Rosolen [et all] // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – № 6. – P. 897–903.

80. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial / M. C. Le Deley, A. Rosolen, D. M. Williams [et all] // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – № 25. – P. 3987–3993.

81. Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of Children's Cancer Group Study 5941 / E. J. Lowe, R. Sposto, S. L. Perkins [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* – 2009. – Vol. 52. – № 3. – P. 335–339.

82. Results of AIEOP LNH-97 protocol for the treatment of anaplastic large cell lymphoma of childhood / M. Pillon, F. Gregucci, A. Lombardi [et all] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2012. – Vol. 59. – № 5. – P. 828–833.

83. 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 / S. Alexander, J. M. Kraveka, S. Weitzman [et all] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2014. – Vol. 61. – № 12. – P. 2236–2242.

84. Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ ALCL: results of COG trial ANHL12P1 / E. J. Lowe, A. F. Reilly, M. S. Lim [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 137. – № 26. – P. 3595–3603.

85. Crizotinib in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ anaplastic large-cell lymphoma: the results of Children's Oncology Group Trial ANHL12P1 / E. J. Lowe, A. F. Reilly, M. S. Lim [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 41. – № 11. – P. 2043–2053.

86. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90 / A. Reiter, M. Schrappe, M. Tiemann [et all] // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – № 10. – P. 3294–3306.

87. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study / Y. P. Mossé, S. D. Voss, M. S. Lim [et all.] // *J Clin Oncol*. – 2017. – Vol. 35. – № 28. – P. 3215–3221.

88. Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial / L. Mussolin, M. C. Le Deley, E. Carraro [et all] // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12. – № 10. – Article 2747.

89. Pathology and genetics of anaplastic large cell lymphoma / V. Leventaki, S. Bhattacharyya, M. S. Lim // *Semin Diagn Pathol*. – 2020. – Vol. 37. – № 1. – P. 57–71.

90. Immunohistochemical Approach to Genetic Subtyping of Anaplastic Large Cell Lymphoma / A.L. Feldman, N. Oishi, R.P. Ketterling [et all] // *Am J Surg Pathol.* – 2022. Vol. 46. – № 11. – P. 1490–1499
91. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive and anaplastic large cell lymphoma ALK-negative / G. Delsoll, L. Brugieres, P. Gaulard // *Hematology Meeting Reports.* – 2009. – Vol. 3. – № 1. – P. 51–57.
92. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. / Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* – 2016. – Т. 9. – № 4. – С. 420–437.
93. Updates in pathobiological aspects of anaplastic large cell lymphoma / R. Wu, M. S. Lim // *Front Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – Article 1241532.
94. Piccaluga, P.P. Review Article. Pathobiology of Anaplastic Large Cell Lymphoma / P.P. Piccaluga, A. Gazzola, C. Mannu // *Advances in Hematology.* – 2010.
95. Протокол «АККЛ НИИ ДОиГ 2003»: результаты лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей в рамках сравнительного многоцентрового клинического исследования. / Волкова А.С., Валиев Т.Г., Батманова Н.А. и др. // *Гематология и трансфузиология.* – 2023. –Т. 68. – № 4. – С. 432–442.
96. Дифференцированная, иммуноориентированная терапия анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: обзор литературы и результаты лечения по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003 / А.С. Волкова, Т.Т. Валиев // *Онкогематология.* – 2023. – Т. 18. – № 2. – С. 35–44.
97. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology / L. Brugières, H. Pacquement, M. C. Le Deley [et all] // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – № 30. – P. 5056–5061.
98. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2

study / F. Locatelli, C. Mauz-Koerholz, K. Neville [et all] // *Lancet Haematol.* – 2018. – Vol. 5. – № 10. – P. e450–e461.

99. Применение брентуксимаба ведотина у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой – обзор литературы и собственные наблюдения / Н. В. Мякова, Д. А. Евстратов, Д. С. Абрамов, и др. // *Онкогематология.* – 2016. – Т. 11. – № 1. – С. 8–13.

100. Mossé YP, Voss SD, Lim MS, Rolland D, Minard CG, Fox E, Adamson P, Wilner K, Blaney SM, Weigel BJ. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 1;35(28):3215-3221. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4830. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28787259; PMCID: PMC5617123.

101. Combination therapy with crizotinib and vinblastine for relapsed or refractory pediatric ALK-positive anaplastic large cell lymphoma / F. Knörr, K. P. J. Schellekens, R. A. Schoot [et all] // *Haematologica.* – 2023. – Vol. 108. – № 5. – P. 1442–1446.

102. Central Nervous System Relapse in a Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma Patient with CLTC/ALK Translocation Treated with Alectinib: A Case Report / J. Yang, J. Li, W.-Y. Gu [et all] // *World J Clin Cases.* – 2020. – Vol. 8. – P. 1685–1692.

103. Ceritinib in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic large-cell lymphoma / H. Richly, T. M. Kim, M. Schuler [et all] // *Blood.* – 2015. – Vol. 126. – № 10. – P. 1257–1258.

104. Лечение рецидивирующей и рефрактерной анапластической крупноклеточной лимфомы, экспрессирующей киназу анапластической лимфомы: опыт одного Центра / А. Н. Галимов, Е. Е. Лепик, А. В. Козлов, и др. // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2023. – Т. 22. – № 1. – С. 22–31.

105. Stem Cell Transplantation and Vinblastine Monotherapy for Relapsed Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of the International, Prospective

ALCL-Relapse Trial / F. Knörr, L. Brugières, M. Pillon [et all] // J Clin Oncol. – 2020.  
– Vol. 38. – № 34. – P. 3999–4009.

106. National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events. CTCAE Version 5. / 2017. –[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)

**ПРИЛОЖЕНИЯ****Приложение А**

Схемы противоопухолевой терапии, проводившейся в рамках 2-й и последующих линий лечения

ICE – ифосфамид  $1800 \text{ мг/м}^2$  1-5 дни, карбоплатин  $400 \text{ мг/м}^2$  1-2 дни, этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  3-5 дни;

НАМ – цитарабин  $3000 \text{ мг/м}^2$  1-3 дни, митоксантрон  $10 \text{ мг/м}^2$  3,4 дни,

VBL – винбластин  $6 \text{ мг/м}^2$ ;

СОР – винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  1 день, циклофосфамид  $750 \text{ мг/м}^2$  1-й день, преднизолон  $100 \text{ мг/м}^2$  1-5 дни;

FLU/VP – флударабин  $30 \text{ мг/м}^2$  1-5 дни, этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  1-5 дни;

Vinc Dox – винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  1-й день, доксорубицин  $30 \text{ мг/м}^2$  1-й день;

ViGEPD + BV – винорелбин  $30 \text{ мг/м}^2$  1-й день, гемцитабин  $1000 \text{ мг/м}^2$  1, 8, 15-й день, дакарбазин  $375 \text{ мг/м}^2$  1, 8-й день, преднизолон  $30 \text{ мг/м}^2$  1-15 дни, брентуксимаб ведотин  $1,8 \text{ мг/кг}$  1-й день

CycloVPCarb – циклофосфамид  $1200 \text{ мг/м}^2$  1-й день, этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  1-2 дни, карбоплатин  $400 \text{ мг/м}^2$  2-й день