

# 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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

**Контакты:** Тимур Теймурович Валиев [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

**Введение.** Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) является редким вариантом высокоагрессивных лимфом у детей и подростков. Для АККЛ характерны гетерогенная клиническая картина с поражением нодальных и экстранодальных зон, различные морфологические варианты, переменная экспрессия Т-клеточных маркеров и цитогенетические aberrации с вовлечением гена *ALK*. В связи с редкостью этого заболевания (до 10–15 % всех неходжкинских лимфом у детей) единые стандарты терапии АККЛ не разработаны. Применяются блоковые схемы лечения, аналогичные используемым в терапии В-клеточных неходжкинских лимфом, реже – протоколы, напоминающие таковые при остром лимфобластном лейкозе. С учетом неблагоприятного влияния на прогноз экспрессии Т-клеточных маркеров при АККЛ был разработан протокол лечения АККЛ-НИИ ДОГ-2003, который учитывает иммунологические особенности опухоли.

**Цель исследования** – оценить эффективность дифференцированной, иммуноориентированной терапии АККЛ по отечественному протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003.

**Материалы и методы.** С 01.03.1997 по 01.10.2022 в исследование были включены 60 пациентов с впервые установленным диагнозом АККЛ. Верификация диагноза проводилась путем гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований опухолевой ткани и соответствовала критериям классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения. В зависимости от программы терапии были выделены 2 группы: пациенты, которым проводилась терапия по протоколу NHL-BFM 95 ( $n = 21$ ) и по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003 ( $n = 39$ ). Соотношение мальчиков и девочек, получавших терапию по протоколам NHL-BFM 95 и АККЛ-НИИ ДОГ-2003, составило 1,3:1 и 1,4:1 соответственно. Оценку эффективности терапии проводили путем анализа общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости с использованием программы SPSS 21.0. Различия между группами считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Риск-адаптированный, иммуноориентированный подход позволил добиться 10-летней бессобытийной выживаемости у  $97,4 \pm 2,6$  % больных, тогда как при лечении по стандартному протоколу NHL-BFM 95 данный показатель составил  $63,9 \pm 10$  % ( $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Дифференцированный подход к терапии АККЛ, учитывающий не только стадию и прогностическую группу риска, но и иммунологические особенности опухоли, является более эффективным, позволяющим достичь достоверно более высоких показателей выживаемости больных, чем стандартные программы (NHL-BFM 95).

**Ключевые слова:** анапластическая крупноклеточная лимфома, лечение, дети

**Для цитирования:** Волкова А.С., Валиев Т.Т. Дифференцированная, иммуноориентированная терапия анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: обзор литературы и результаты лечения по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003. Онкогематология 2023;18(2):35–44. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-35-44

## Differentiated, immunobased approach of anaplastic large cell lymphoma treatment in children and adolescents: literature review and protocol ALCL-NII DOG-2003 results

A.S. Volkova, T.T. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Timur Teymurazovich Valiev [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

**Background.** Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a rare variant of highly aggressive lymphomas in children and adolescents. ALCL is characterized by a heterogeneous clinical manifestation with nodal and extranodal lesions, various morphological variants, variable expression of T-cell markers and cytogenetic aberrations involving the *ALK* gene. Due to the rarity of this disease (up to 10–15 % of all non-Hodgkin's lymphomas in children), there are no uniform standards for ALCL therapy. Block treatment schemes similar to those applied in the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas are used; less often there can be used protocols similar to the therapy of acute lymphoblastic leukemia. Taking into account the unfavorable effect on the prognosis of T-cell markers expression in ALCL, we developed protocol ALCL-NII DOG-2003, which considered the immunological features of the tumor.

**Aim.** To assess the effectiveness of differentiated immunobased ALCL therapy by domestic protocol ALCL-NII DOG-2003.

**Materials and methods.** From 01.03.1997 to 01.10.2022, 60 patients with primary diagnosed ALCL were included in the study. The diagnosis was based on histological, immunohistochemical and cytogenetic criteria of WHO classification of hematopoietic and lymphoid tissues tumors. According to treatment program, patients were subdivided in 2 groups: patients treated by NHL-BFM 95 protocol ( $n = 21$ ) and by ALCL-NII DOG-2003 ( $n = 39$ ). The male:female ratio was 1,3:1 in group of patients with NHL-BFM 95 protocol and 1,4:1 – in ALCL-NII DOG 2003. The effectiveness assessment was based on overall, event-free and relapse-free survival with SPSS 21.0 computed program. The differences between groups were significant with  $p \leq 0.05$ .

**Results.** The use of risk-adopted, immuno-oriented protocol made it possible to obtain a 10-year EFS in  $97.4 \pm 2.6$  %, whereas results of the standard NHL-BFM 95 protocol are  $63.9 \pm 10$  % ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** The use of a differentiated approach to ALCL treatment, considering not only the stage and prognostic risk group, but also the immunological features of the tumor, is more effective, and allows achieving significantly higher survival rates, than standard program (NHL-BFM 95).

**Keywords:** anaplastic large cell lymphoma, treatment, children

**For citation:** Volkova A.S., Valiev T.T. Differentiated, immunobased approach of anaplastic large cell lymphoma treatment in children and adolescents: literature review and protocol ALCL-NII DOG-2003 results. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):35–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-35-44

## Введение

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) – высокоагрессивный вариант неходжкинских лимфом, отличающийся гетерогенной клинической, морфологической, иммунологической и цитогенетической картиной [1]. АККЛ составляет от 10 до 15 % среди всех неходжкинских лимфом у детей и 2 % у взрослых [2].

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016), в зависимости от экспрессии белка *ALK*/аббераций с вовлечением гена *ALK* клетками опухоли выделяют *ALK*-позитивную и *ALK*-негативную АККЛ. Кроме этого, в классификацию включены такие варианты, как первичная кожная АККЛ и АККЛ, ассоциированная с имплантом молочной железы [3].

Среди морфологических вариантов АККЛ выделяют общий (common type) и редкий (non-common type). Последний включает мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный варианты. Выделяют также смешанноклеточный вариант, который характеризуется наличием одновременно нескольких гистологических паттернов. В редких случаях встречаются такие гистологические варианты АККЛ, как саркоматоидный, ходжкиноподобный, мономорфноклеточный и гигантоклеточный [3].

Иммунофенотипические (иммуногистохимические) характеристики опухоли включают экспрессию CD30 клетками в 100 % случаев, частую экспрессию ЕМА (Epithelial Membrane Antigen), гранзима В, а также вариабельную экспрессию широкого спектра Т-кле-

точных маркеров, таких как CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, реже определяется экспрессия CD56. В 1994 г. была описана специфическая хромосомная транслокация  $t(2;5)(p23;q35)$ , возникающая в результате слияния гена *ALK*, расположенного на хромосоме 2, и гена нуклеофосмина *NPM*, расположенного на хромосоме 5. Другие гены-партнеры *ALK* представлены тропмиозином 3 (TRPM3: 1q25), миозином, тяжелой цепью 9 (MYH9: 22q11.2), тяжелой цепью (CLTC: 17q23), клатрином, тропмиозином 4 (TRPM4: 19p13.1) и др. [4].

Клиническая картина АККЛ характеризуется поражением периферических лимфатических узлов, кожи, костей, мягких тканей, селезенки, легких, печени. Редко отмечено вовлечение в опухолевый процесс костного мозга и центральной нервной системы. Наиболее часто у пациентов диагностируется III или IV стадия заболевания [5].

С учетом редкой встречаемости АККЛ и отсутствия возможности проведения крупных рандомизированных исследований единые подходы к лечению не разработаны. Применяются как программы, аналогичные используемым в терапии неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток, так и протоколы, напоминающие таковые при остром лимфобластном лейкозе [6]. Согласно результатам различных исследований, применение мультикомпонентной полихимиотерапии позволяет достичь ремиссии у 65–90 % пациентов (табл. 1).

В исследовании NHL-BFM 90 впервые была определена отдельная ветвь протокола для лечения АККЛ. Следует отметить, что наличие транслокации с участием

Таблица 1. Эффективность терапии анапластической крупноклеточной лимфомы по современным программам

Table 1. Therapy efficacy for anaplastic large cell lymphoma according to modern programs

| Протокол<br>Protocol   | Стадия/группа<br>риска<br>Stage/risk group | Выживаемость, %<br>Survival, %   | Число<br>пациентов<br>Number of patients |
|--|--|--|--|
| NHL-BFM 90   | K1<br>K2<br>K3                             | 5-летняя бессобытийная выживаемость:<br>5-year event-free survival:<br>100<br>73<br>79   | 89                                       |
| AIEOP LNH 92   | II<br>III<br>IV                            | 8-летняя бессобытийная выживаемость:<br>8-year event-free-free survival:<br>60<br>65<br>71   | 34                                       |
| ALCL99-methotrexate  | I–IV                                       | 2-летняя бессобытийная выживаемость: 73<br>2-летняя общая выживаемость: 88 (м1) и 94 (м3)<br>2-year event-free survival: 73<br>2-year overall survival: 88 (m1) and 94 (m3)  | 370                                      |
| ALCL99-vinblastine   | I–IV                                       | 1-летняя бессобытийная выживаемость: 91<br>2-летняя бессобытийная выживаемость: 73<br>2-летняя общая выживаемость: 94<br>1-year event-free survival: 91<br>2-year event-free survival: 73<br>2-year overall survival: 94 | 110                                      |
| CCG-5941   | III–IV                                     | 5-летняя бессобытийная выживаемость: 68<br>5-летняя общая выживаемость: 80<br>5-year event-free survival: 68<br>5-year overall survival: 80  | 86                                       |
| NHL-BFM 95   | I–IV                                       | 3-летняя бессобытийная выживаемость: 61<br>3-летняя общая выживаемость: 74<br>3-year event-free survival: 61<br>3-year overall survival: 74  | 80                                       |
| AIEOP LNH 97   | II<br>III<br>IV                            | 5-летняя бессобытийная выживаемость:<br>5-year event-free survival:<br>62<br>85<br>50  | 32                                       |
| ANHL12P  | II–IV                                      | 2-летняя бессобытийная выживаемость: 79<br>2-летняя общая выживаемость: 97<br>2-year event-free survival: 79<br>2-year overall survival: 97  | 68                                       |
| М.Т. Chen и соавт.<br>(кризотиниб в сочетании<br>с полихимиотерапией) [7]<br>M.T. Chen et al. (crizotinib in com-<br>bination with polychemotherapy) [7] | I–IV                                       | 2-летняя беспрогрессивная выживаемость: 68,7<br>2-летняя общая выживаемость: 86,1<br>2-year progression-free survival: 68.7<br>2-year overall survival: 86.1   | 20                                       |
| NCT02419287 (CRU1)   | Нет данных<br>No data                      | 2-летняя беспрогрессивная выживаемость: 65<br>2-летняя общая выживаемость: 66<br>2-year progression-free survival: 65<br>2-year overall survival: 66   | 12                                       |
| ANHL0131 (vinblastine arm)   | III–IV                                     | 3-летняя бессобытийная выживаемость: 79<br>3-летняя общая выживаемость: 86<br>3-year event-free survival: 79<br>3-year overall survival: 86  | 61                                       |

**Примечание.** K1, K2, K3 – 1, 2, 3-я группы риска соответственно; м1 – доза метотрексата, используемого в блоках химиотерапии, 1000 мг/м<sup>2</sup>; м3 – доза метотрексата, используемого в блоках химиотерапии, 3000 мг/м<sup>2</sup>.

**Note.** K1, K2, K3 – 1, 2, 3<sup>rd</sup> risk groups, respectively; m1 – methotrexate dose used in chemotherapy blocks, 1000 mg/m<sup>2</sup>; m3 – methotrexate dose used in chemotherapy blocks, 3000 mg/m<sup>2</sup>.

гена *ALK* не являлось критерием включения в исследование. Были выделены 3 группы риска больных в соответствии со стадией заболевания — K1 (I стадия, II стадия с полной резекцией опухоли), K2 (II стадия с нерезецированной опухолью, III стадия) и K3 (IV стадия). Для лечения больных групп K1, K2 и K3 были предложены различные дозы метотрексата. Так, больные групп K1 и K2 получали метотрексат в дозе 500 мг/м<sup>2</sup>, группы K3 — 5000 мг/м<sup>2</sup>. Подобный подход позволил получить высокие показатели 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ): 100, 73 и 79 % для групп K1, K2 и K3 соответственно. Длительность лечения составила от 2 до 5 мес. По сравнению с результатами терапии неходжкинских лимфом по ранее применяемым протоколам NM89 и NM91 (продолжительность терапии 7–8 мес) были получены аналогичные показатели выживаемости. С учетом использования более низких доз химиопрепаратов, по сравнению с протоколами NM89 и NM91, протокол NHL-BFM 90 стал применяться как основа терапии АККЛ [8, 9].

Высокодозный метотрексат является ключевым препаратом в терапии АККЛ, однако его применение ассоциировано с высоким риском развития стоматита и гастроинтестинального мукозита, что может привести к развитию септических осложнений, вплоть до летального исхода. В целях снижения вероятности развития токсических эффектов метотрексата проводятся его лекарственный мониторинг, инфузионная терапия щелочными растворами, вводится антидот метотрексата — фолиат кальция [10]. В протоколе NHL-BFM 95 проводилась оценка инфекционных осложнений в 2 группах пациентов с разными режимами введения метотрексата: в виде суточной инфузии (24 ч) и в течение 4 ч. В зависимости от стадии заболевания, полной или неполной резекции опухоли, инициального уровня лактатдегидрогеназы и наличия поражения центральной нервной системы пациенты были стратифицированы на 4 группы риска: R1, R2, R3 и R4. Доза метотрексата для групп риска R1, R2 составила 1000 мг/м<sup>2</sup>, для групп R3, R4 — 5000 мг/м<sup>2</sup>. Показатель 1-летней выживаемости без прогрессирования у больных, получавших метотрексат в виде 4- и 24-часовой инфузии, составил  $95 \pm 5$  и  $100 \pm 5$  % в группе риска R1,  $94 \pm 2$  и  $96 \pm 2$  % в группе R2,  $77 \pm 5$  и  $93 \pm 3$  % в группах R3 и R4. Было отмечено снижение частоты развития мукозита III–IV степеней во всех группах пациентов, получавших метотрексат в виде 4-часовой инфузии. Следовательно, изменение длительности инфузии метотрексата не оказало влияния на показатели выживаемости у пациентов групп риска R1 и R2, но у пациентов групп R3 и R4 произошло снижение показателей выживаемости [10].

Итальянской исследовательской группой в 2005 г. была проведена оценка эффективности терапии детей с АККЛ согласно протоколу LNH-92. В качестве основы терапии исследователи использовали пролонгированный протокол, аналогичный таковому при лечении

острого лимфобластного лейкоза. В исследование были включены 34 пациента. По данным иммуногистохимического исследования у 68 % пациентов была выявлена экспрессия Т-клеточных маркеров, у 9 % — НК-фенотип, у 23 % больных исследование не проводилось. План лечения включал фазу индукции с использованием препаратов циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, даунорубин с последующей консолидацией цитарабином и тиогуанином. Фаза консолидации также включала 12 последовательных ежедневных введений L-аспарагиназы и два 2-часовых введения высокодозного метотрексата (2000 мг/м<sup>2</sup>) на 69-й и 76-й дни терапии. Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 25 Гр применялась в случае сохранения остаточной опухоли (>5 см в наибольшем измерении). Поддерживающая терапия основывалась на введении препаратов по типу «дуплетов» с еженедельной ротацией: циклофосфамид/этопозид, метотрексат/6-меркаптопурин, винкристин/дексаметазон. На 2-м году поддерживающей терапии использовались только 6-меркаптопурин и еженедельные интратекальные введения метотрексата. При оценке эффективности лечения полный ответ был зарегистрирован у 30 (88 %) из 34 пациентов, при этом 18 пациентов достигли полного ответа в конце фазы индукции, 12 — в конце фазы консолидации. У пациентов, не достигших полного ответа, отмечалось прогрессирование заболевания при проведении фазы индукции ( $n = 1$ ) или консолидации ( $n = 2$ ). От инфекционных осложнений, развившихся на этапе индукции, умер 1 пациент. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 8,4 года. Из 34 пациентов, участвовавших в исследовании, 29 живы в настоящее время, 5 умерли (2 — от прогрессирования заболевания, 3 — от инфекционных осложнений). Общая выживаемость (ОВ) для всей когорты больных составила  $85 \pm 6$  %, БСВ —  $65 \pm 8$  %. БСВ оказалась равной 60, 65 и 71 % для пациентов с II, III и IV стадиями заболевания соответственно. Таким образом, полученные показатели выживаемости были сопоставимы с результатами лечения по другим протоколам [11].

Не привела к улучшению показателей выживаемости и попытка интенсификации терапии АККЛ с использованием препаратов ПЭГ-аспарагиназы и увеличением дозы цитарабина. Одной из целей исследования CCG-5941 была оценка переносимости режима полихимиотерапии, рекомендованного для лечения Т-линейных острых лимфобластных лейкозов, у больных АККЛ. План лечения включал фазу индукции, консолидации и поддерживающей терапии. В исследование были включены пациенты с АККЛ II–IV стадий, а также с Т-линейным острым лимфобластным лейкозом. У большинства больных АККЛ (83 %) была выявлена экспрессия Т-клеточных маркеров. Пятилетняя ОВ составила 80 %, 5-летняя БСВ — 68 %, что сопоставимо с показателями выживаемости при использовании других протоколов. У 21 пациента развился

рецидив заболевания (в 81 % случаев — в течение первых 2 лет от установления диагноза), 4 пациента погибли от инфекционно-токсических осложнений [12].

Потенциальным препаратом для увеличения ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) при АККЛ стал винбластин. Известно, что винбластин показал высокую эффективность в терапии пациентов с рецидивами АККЛ. В исследовании ALCL99-vinblastine оценивалась эффективность терапии пациентов с АККЛ группы высокого риска с применением винбластина в 1-й линии. За основу программы ALCL99-vinblastine был взят протокол NHL-BFM 90 с рандомизацией пациентов на 2 группы: с включением винбластина и без него. Введение винбластина проводилось в рамках 5 курсов полихимиотерапии и далее по 1 введению в неделю в рамках поддерживающей терапии. В течение 1-го года отмечалось значительное увеличение БСВ в исследуемой группе: 91 % в группе пациентов, получавших винбластин, и 74 % в группе без винбластина; результаты 2-летней БСВ в 2 группах не показали статистически значимых различий и составили 73 и 70 % соответственно. Следовательно, использование винбластина в комбинации со стандартными режимами полихимиотерапии значительно увеличивает временной интервал до рецидива, но не уменьшает риск его возникновения [13].

В исследовании ANHL12P1 была предпринята попытка улучшить показатели выживаемости пациентов с распространенными стадиями АККЛ путем использования таргетного препарата брентуксимаба ведотина — анти-CD30-моноклонального антитела, конъюгированного с монометилауристатином Е. Экспрессия CD30 опухолевыми клетками АККЛ (в 100 % случаев) предполагала высокую эффективность таргетной терапии. В качестве основы полихимиотерапии использовались блоки, аналогичные применяемым в протоколе ALCL99, с 3-часовым введением метотрексата из расчета 3000 мг/м<sup>2</sup>. В исследование были включены 67 больных (медиана возраста 12 лет), большинство случаев (70,6 %) были представлены III стадией. Запланированное лечение в полном объеме получили 66 из 67 пациентов. Частота полных ответов после 2 курсов лечения составила 62 %, после 4 курсов — 97 %. По результатам исследования у 14 больных был выявлен рецидив (в течение 2 лет от начала лечения, медиана времени возникновения от установки диагноза 7,5 мес). Двухлетняя БСВ составила 79,1 %, ОВ — 97 %. Не было выявлено прогрессирования заболевания на фоне терапии, однако минимальный интервал между завершением лечения и рецидивом составил всего 5,5 мес [14].

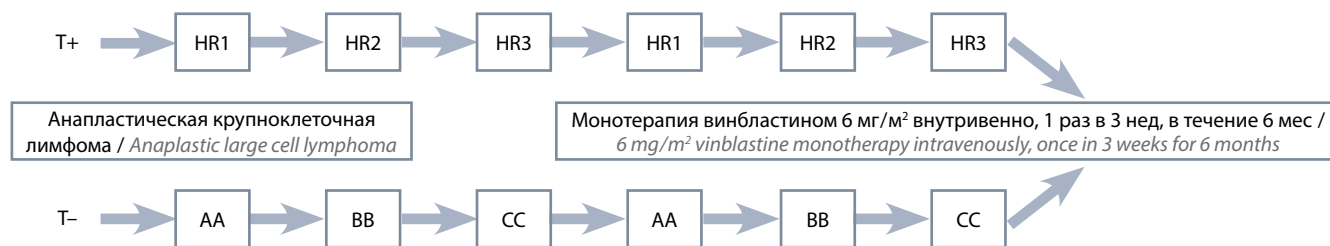
Несмотря на достигнутые относительно удовлетворительные показатели выживаемости, у 20–40 % пациентов развиваются рецидивы заболевания. Небольшое число исследований посвящено тактике лечения при рецидивах и рефрактерных формах АККЛ, и единые стандарты терапии в настоящее время не разра-

ботаны. Тем не менее исследователями отмечается сохранение химиочувствительности опухоли с вероятностью достижения 2-й ремиссии в 80–90 % случаев. В связи с высокой частотой встречаемости ALK-позитивной АККЛ в педиатрической практике применение ALK-ингибиторов стало одной из опций терапии для рефрактерных/рецидивных форм АККЛ. В 2013 г. исследовательской группой COG были опубликованы результаты I фазы исследования ADVL0912, в котором оценивались максимальная переносимая доза ингибитора ALK 1-го поколения кризотиниба и его токсические эффекты. В исследование были включены 79 пациентов с рефрактерными и рецидивными формами ALK-позитивных опухолей, в том числе АККЛ ( $n = 9$ ). У 7 пациентов на фоне приема кризотиниба был достигнут полный ответ, у 1 — частичный и у 1 — стабилизация процесса. Прием кризотиниба характеризовался хорошей переносимостью, максимальное число курсов превысило 30 [15].

Японская исследовательская группа описала применение ингибитора ALK 2-го поколения — алектиниба — в терапии рецидивов и рефрактерных форм АККЛ. В исследование были включены 10 пациентов с медианой возраста 19,5 (6–70) года. Отмечалась существенная предлеченность пациентов — помимо проводимой полихимиотерапии 5 пациентов получали таргетный препарат брентуксимаб ведотин, 1 пациенту выполнялась лучевая терапия и 1 — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). У 6 из 10 пациентов на фоне приема алектиниба был достигнут полный ответ, у 2 — частичный. Однолетняя выживаемость без прогрессирования, БСВ и ОВ составили 58,3; 70,0 и 70,0 % соответственно [16].

В мировой литературе описано применение цери-тиниба у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами АККЛ. Медиана наблюдения за пациентами составила 33 мес. Полный ответ был достигнут в 75 % случаев (у 6 из 8 пациентов) [17].

Для рефрактерных и рецидивных форм АККЛ терапия на этапе консолидации, по данным мировой литературы, может включать как применение винбластина в монорежиме, так и проведение аутологичной (ауто-) или аллогенной (алло-) ТГСК. В исследовании ALCL Relapse описана тактика проведения этапа консолидации в зависимости от сроков возникновения события (прогрессия на фоне терапии или рецидив, развившийся после завершения противоопухолевого лечения), иммунологических характеристик опухоли (наличие или отсутствие экспрессии CD3), а также от проводившегося ранее лечения (с использованием винбластина или без него). На основании указанных критериев пациенты были стратифицированы на группы очень высокого, высокого, промежуточного и низкого риска. Пациентам группы очень высокого риска (прогрессирование заболевания на фоне терапии 1-й линии) проводилась полихимиотерапия в режимах ICM (митоксантрон, карбоплатин, этопозид) и ICI



**Рис. 1.** Схема протокола АККЛ-НИИ ДОГ-2003. Блоки HR1, HR2, HR3 аналогичны таковым, используемым в терапии больных острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска (протокол ALL-IC BFM 2002); блоки AA, BB, CC аналогичны таковым, применяемым в лечении больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами (протокол NHL-BFM 95)

**Fig. 1.** ALCL-NII DOG-2003 design. Blocks HR1, HR2, HR3 are similar to those used in the treatment of patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL-IC BFM 2002 protocol); blocks AA, BB, CC are similar to those used in the treatment of patients with B-cell non-Hodgkin's lymphomas (NHL-BFM 95 protocol)

(идарубицин, карбоплатин, ифосфамид) с последующей ауто-ТГСК. Пациентам группы высокого риска (рецидив после завершения 1-й линии терапии, экспрессия CD3 клетками опухоли) проводилось 2 курса полихимиотерапии в режиме блок CC (дексаметазон, виндезин, цитарабин, этопозид) и 1 курс в режиме CVA (ломустин, винбластин, цитарабин). При наличии полностью совместимого сиблинга или неродственного донора выполнялась ТГСК. При отсутствии полностью совместимого донора проводилась ауто-ТГСК. Пациентам группы промежуточного риска (отсутствие экспрессии CD3 клетками опухоли, рецидив в течение 12 мес от начала инициального лечения, использование винбластина в протоколах ранее проводимой терапии) проводилась полихимиотерапия, аналогичная таковой в группе высокого риска. На этапе консолидации — ауто-ТГСК. Пациентам группы низкого риска (отсутствие экспрессии CD3 клетками опухоли, развитие рецидива позже 12 мес от начала лечения, отсутствие винбластина в протоколах ранее проводимой терапии) выполнялась монотерапия винбластином в течение 24 мес. Были получены следующие показатели выживаемости: в группе очень высокого риска 5-летняя БСВ составила 41 %, 5-летняя ОВ — 59 %; в группе высокого риска — 62 и 73 %; в группе промежуточного риска — 44 и 78 %; в группе низкого риска — 81 и 90 % соответственно. Среди 22 пациентов, которым проводилась ауто-ТГСК, у 11 развился повторный рецидив заболевания. Среди 36 пациентов, которым выполнялась алло-ТГСК, у 5 отмечен рецидив в первые 100 дней от дня трансплантации, у 1 пациента развился рецидив через 18 мес после алло-ТГСК. У 81 % пациентов группы низкого риска, получавших монотерапию винбластином, наблюдалась долгосрочная ремиссия. Таким образом, алло-ТГСК эффективна для пациентов с прогрессированием заболевания в течение 12 мес от начала инициального лечения, а также для пациентов с экспрессией антигена CD3 клетками опухоли. Авторы исследования обращают внимание на эффективность применения винбластина только при поздних рецидивах. Также при поздних рецидивах АККЛ ауто-ТГСК не приводит к долгосрочным ремиссиям [18].

Следовательно, определение дополнительных прогностических факторов, позволяющих модифицировать терапию и улучшить результаты лечения АККЛ у детей, является актуальной и важной задачей современной детской онкогематологии.

**Цель исследования** — оценить эффективность дифференцированной, иммуноориентированной терапии АККЛ по отечественному протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003.

### Материалы и методы

В связи с доказанным отрицательным прогностическим влиянием экспрессии Т-клеточных маркеров (CD3) при АККЛ в 2003 г. в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина был разработан протокол АККЛ-НИИ ДОГ-2003, который учитывает не только прогностическую группу риска, но и иммунологические особенности АККЛ (рис. 1).

При обнаружении Т-клеточных маркеров на опухолевых клетках АККЛ больные получали лечение по блоковой программе, аналогичной используемой в лечении острых лимфобластных лейкозов группы высокого риска, со снижением дозы дексаметазона с 20 до 10 мг/м<sup>2</sup>. При отсутствии Т-клеточных маркеров на клетках опухоли терапию проводили по стандартной блоковой программе протокола NHL-BFM 95. Количество блоков и доза метотрексата различались в зависимости от группы риска:

- при 1-й группе риска: 4 блока с дозой метотрексата 1000 мг/м<sup>2</sup>;
- при 2-й группе риска: 6 блоков с дозой метотрексата 1000 мг/м<sup>2</sup>;
- при 3-й группе риска: 6 блоков с дозой метотрексата 5000 мг/м<sup>2</sup>.

Стадию АККЛ устанавливали в соответствии с классификацией S. Murphy, прогностическую группу риска — согласно критериям группы BFM [19].

После завершения блоковой терапии все пациенты получали винбластин в поддерживающем режиме в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед в течение 6 мес.

С 01.03.1997 по 01.10.2022 в исследование были включены 60 пациентов с впервые установленным диагнозом АККЛ. Верификация диагноза проводилась

путем гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований опухолевой ткани и соответствовала критериям классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения. В зависимости от программы терапии были выделены 2 группы: пациенты, которым проводилась терапия по протоколу NHL-BFM 95 ( $n = 21$ ) и по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003 ( $n = 39$ ). Соотношение мальчиков и девочек, получавших терапию по протоколам NHL-BFM 95 и АККЛ-НИИ ДОГ-2003, составило 1,3:1 и 1,4:1 соответственно. У большинства больных были диагностированы генерализованные стадии заболевания: III стадия – у 42,8 % (NHL-BFM 95) и 56,4 % (АККЛ-НИИ ДОГ-2003), IV стадия – у 33,3 % (NHL-BFM 95) и 23,1 % (АККЛ-НИИ ДОГ-2003), что соответствует данным мировой литературы (табл. 2).

**Таблица 2.** Распределение больных анапластической крупноклеточной лимфомой по возрасту, полу, стадиям и группам риска в зависимости от программы терапии

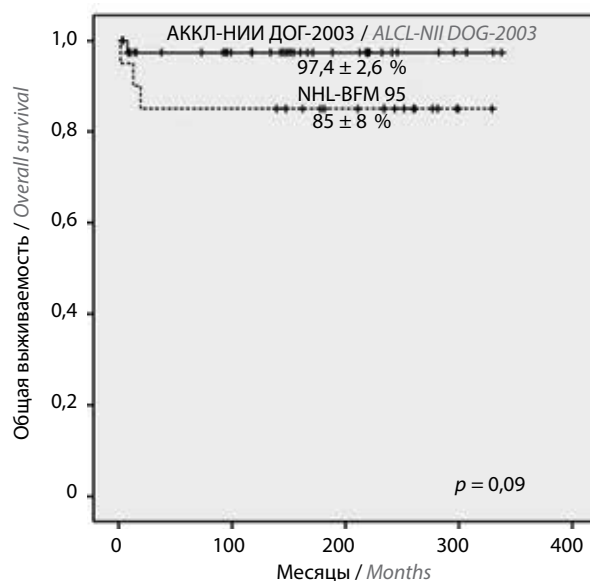
**Table 2.** Distribution of patients with anaplastic large cell lymphoma by age, gender, stages and risk groups depending on the therapy program

| Характеристика<br>Characteristic  | NHL-BFM 95<br>( $n = 21$ ) | АККЛ-НИИ<br>ДОГ-2003 ( $n = 39$ )<br>ALCL-NII DOG-2003<br>( $n = 39$ ) |
|---|----------------------------|--|
| Средний возраст<br>(диапазон), лет<br>Median age (range), years           | 9,7 (3–16)                 | 9,4 (4–17)   |
| Соотношение по полу<br>(мужской:женский)<br>Gender ratio<br>(male:female) | 1,3:1                      | 1,4:1  |
| Стадия, $n$ (%):<br>Stage, $n$ (%):                                       |                            |  |
| I   | 1 (4,8)                    | 0  |
| II  | 4 (19,0)                   | 8 (20,5)   |
| III   | 9 (42,8)                   | 22 (56,4)  |
| IV  | 7 (33,3)                   | 9 (23,1)   |
| Группа риска, $n$ (%):<br>Risk group, $n$ (%):                            |                            |  |
| 2-я<br>2 <sup>nd</sup>  | 15 (71,4)                  | 25 (64,1)  |
| 3-я<br>3 <sup>rd</sup>  | 6 (28,6)                   | 14 (35,9)  |

Оценку выживаемости проводили с помощью построения кривых по методу Каплана–Майера с применением программы SPSS 21.0. Оценивали БРВ, БСВ и ОВ. Сравнение кривых выживаемости выполняли с помощью *log-rank*-теста. Разницу между кривыми считали достоверной при  $p < 0,05$ .

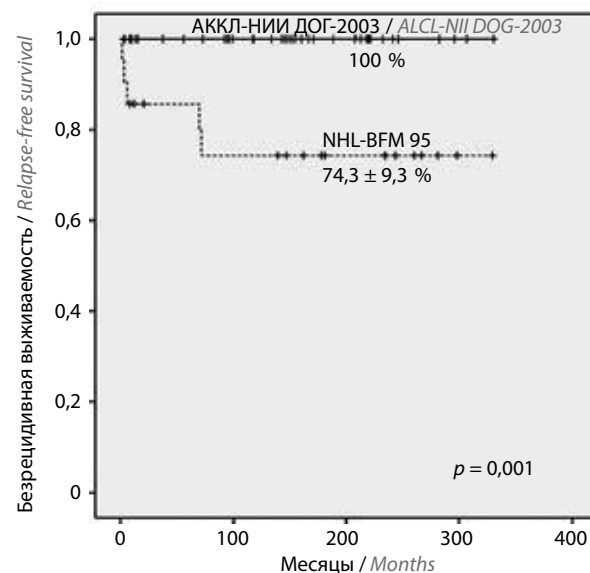
### Результаты

Показатель 10-летней ОВ в группе больных, получивших лечение по протоколу NHL-BFM 95, составил  $85 \pm 8$  %, тогда как при использовании дифференцированного, иммуноориентированного протокола АККЛ-НИИ ДОГ-2003 –  $97,4 \pm 2,6$  % (рис. 2).



**Рис. 2.** Общая выживаемость пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой при лечении по протоколам АККЛ-НИИ ДОГ-2003 и NHL-BFM 95

**Fig. 2.** Overall survival of patients with anaplastic large cell lymphoma treated according to the ALCL-NII DOG-2003 and NHL-BFM 95 protocols



**Рис. 3.** Безрецидивная выживаемость пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой при лечении по протоколам АККЛ-НИИ ДОГ-2003 и NHL-BFM 95

**Fig. 3.** Relapse-free survival of patients with anaplastic large cell lymphoma treated according to the ALCL-NII DOG-2003 and NHL-BFM 95 protocols

Статистически достоверные данные при анализе БРВ получены при сравнении эффективности 2 протоколов терапии ( $p = 0,001$ ). Так, рецидивов не отмечено в группе больных, получавших терапию по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003, тогда как 10-летняя БРВ при лечении по протоколу NHL-BFM 95 составила  $74,3 \pm 9,3$  % (рис. 3).

Одно событие (первично рефрактерное течение АККЛ) отмечено при проведении лечения по протоколу

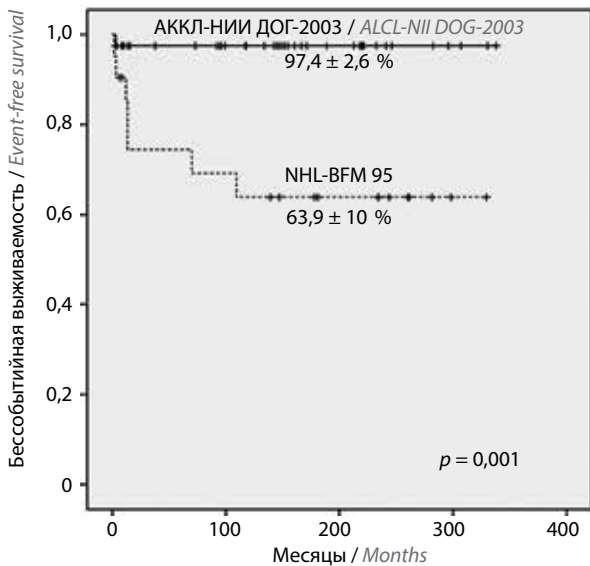


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой при лечении по протоколам АККЛ-НИИ ДОГ-2003 и NHL-BFM 95

Fig. 4. Event-free survival of patients with anaplastic large cell lymphoma treated according to the ALCL-NII DOG-2003 and NHL-BFM 95 protocols

АККЛ-НИИ ДОГ-2003: 10-летняя БСВ составила  $97,4 \pm 2,6 \%$ . Терапия по протоколу NHL-BFM 95 позволила достичь 10-летней БСВ лишь у  $63,9 \pm 10 \%$  пациентов ( $p = 0,001$ ) (рис. 4).

Следовательно, дифференцированный подход к терапии АККЛ, учитывающий стадию заболевания, прогностическую группу риска и иммунологические особенности опухоли (экспрессию Т-клеточных маркеров) позволяет получить достоверно более высокие показатели БСВ и БРВ. При анализе ОВ достоверные различия в эффективности лечения по протоколам не получены, но при проведении терапии по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003 ОВ оказалась на 12 % выше и составила  $97,4 \pm 2,6 \%$ , тогда как при лечении по протоколу NHL-BFM 95 —  $85 \pm 8 \%$ .

### Обсуждение

Анапластическая крупноклеточная лимфома в качестве самостоятельной нозологической формы была выделена более 30 лет назад. В течение этого вре-

мени применялись различные протоколы лечения, позволявшие получить показатели 5-летней БСВ 50–100 % в зависимости от стадии и прогностической группы риска больных. По мере поиска дополнительных факторов прогноза было установлено, что обнаружение на клетках опухоли Т-клеточного антигена CD3 является прогностически неблагоприятным событием. L. Mussolin и соавт. описали результаты лечения АККЛ в зависимости от наличия экспрессии CD3. При отсутствии экспрессии CD3 10-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания составила 74 %, тогда как при обнаружении CD3 на клетках опухоли — 56 % ( $p = 0,04$ ) [20]. D. Abramov и соавт. описали корреляцию иммунофенотипических особенностей АККЛ с показателями выживаемости: при CD8-негативном варианте АККЛ 5-летняя БСВ составила  $68 \pm 5 \%$ , при CD8-позитивном —  $25 \pm 10 \%$  ( $p < 0,001$ ).

Полученные данные подтверждают целесообразность проведения дифференцированной терапии АККЛ с учетом иммунологических особенностей опухоли. Данный факт стал основой для разработки дифференцированного, иммуноориентированного протокола АККЛ-НИИ ДОГ-2003, терапия по которому позволила получить 10-летнюю БСВ у  $97,4 \pm 2,6 \%$  и БРВ у 100 % больных, тогда как один из стандартных подходов к лечению АККЛ — протокол NHL-BFM 95 —  $63,9 \pm 10 \%$  и  $74,3 \pm 9,3 \%$  соответственно ( $p = 0,001$ ). Полученные данные подтверждают целесообразность дифференцированного подхода к терапии АККЛ в зависимости от экспрессии Т-клеточных маркеров [21].

### Заключение

Представленные в настоящей работе результаты 10-летней выживаемости больных АККЛ, получивших лечение по протоколу АККЛ-НИИ ДОГ-2003, демонстрируют высокую эффективность дифференцированного подхода к терапии АККЛ с учетом иммунофенотипа опухоли. Разработанный клинический протокол с учетом достоверности данных и длительного периода наблюдения за больными может быть рекомендован к использованию при лечении АККЛ в профильных онкогематологических отделениях России.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2016;9(4):420–37.  
Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S. et al. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25-year clinical experience. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2016;9(4):420–37. (In Russ.).
2. Абрамов Д.С., Мякова Н.В. ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома: диагностика, клинические проявления, лечение. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(2):12–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-2-12-19

- Abramov D.S., Myakova N.V. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: diagnosis, clinical manifestation, therapy. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2015;14(2):12–9. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-2-12-19
3. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
  4. Левашов А.С., Валиев Т.Т., Ковригина А.М. и др. Современные аспекты диагностики и лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей (обзор литературы). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2016;9(2):199–207. (In Russ.).  
Levashov A.S., Valiev T.T., Kovrigina A.M. et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of anaplastic large cell lymphoma in children (literature review). *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2016;9(2):199–207. (In Russ.).
  5. Pillon M., Gregucci F., Lombardi A. et al. NHL-Committee of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Results of AIEOP LNH 97 protocol for the treatment of anaplastic large cell lymphoma of childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):828–33. DOI: 10.1002/pbc.24125
  6. Alexander S., Kravka J.M., Weitzman S. et al. Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO *versus* a modified regimen with vinblastine: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(12):2236–42. DOI: 10.1002/pbc.25187
  7. Chen M.T., Fu X.H., Huang H. et al. Combination of crizotinib and chemotherapy in patients with relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL). *Leuk Lymphoma* 2021;62(3):571–80. DOI: 10.1080/10428194.2020.1839658
  8. Prokoph N., Larose H., Lim M.S. et al. Treatment Options for Paediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): current standard and beyond. *Cancers (Basel)* 2018;10(4):99. DOI: 10.3390/cancers10040099
  9. Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M. et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001;97:3699–706. DOI: 10.1182/blood.V97.12.3699
  10. Woessmann W., Seidemann K., Mann G. et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM group study NHL-BFM95. *Blood* 2005;105(3):948–58. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0973
  11. Rosolen A., Pillon M., Garaventa A. et al. Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy: report of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) LNH-92 protocol. *Cancer* 2005;104(10):2133–40. DOI: 10.1002/cncr.21438
  12. Lowe E.J., Spoto R., Perkins S.L. et al. Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of Children's Cancer Group Study 5941. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(3):335–9. DOI: 10.1002/pbc.21817
  13. Le Deley M.C., Rosolen A., Williams D.M. et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3987–93. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5999
  14. Lowe E.J., Reilly A.F., Lim M.S. et al. Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ ALCL: results of COG trial ANHL12P1. *Blood* 2021;137(26):3595–603. DOI: 10.1182/blood.202009806. Erratum in: *Blood* 2022;139(17):2726.
  15. Mossé Y.P., Lim M.S., Voss S.D. et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):472–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70095-0
  16. Fukano R., Mori T., Sekimizu M. et al. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: an open-label phase II trial. *Cancer Sci* 2020;111(12):4540–7. DOI: 10.1111/cas.14671
  17. Fischer M., Moreno L., Ziegler D.S. et al. Ceritinib in paediatric patients with anaplastic lymphoma kinase-positive malignancies: an open-label, multicentre, phase 1, dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2021;22(12):1764–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00536-2
  18. Knörr F., Brugières L., Pillon M. et al. Stem cell transplantation and vinblastine monotherapy for relapsed pediatric anaplastic large cell lymphoma: results of the international, prospective ALCL-Relapse Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(34):3999–4009. DOI: 10.1200/JCO.20.00157
  19. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014.  
Valiev T.T. Modern strategy for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. Abstract dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.).
  20. Mussolin L., Le Deley M.C., Carraro E. et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: long term results of the international ALCL99 trial. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2747. DOI: 10.3390/cancers12102747
  21. Abramov D., Oschlies I., Zimmermann M. et al. Expression of CD8 is associated with non-common type morphology and outcome in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2013;98(10):1547–53. DOI: 10.3324/haematol.2013.085837

#### Вклад авторов

А.С. Волкова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, обзор литературы по теме статьи, разработка протокола лечения АККЛ-НИИ ДОГ-2003, сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи, научное редактирование, окончательное одобрение текста статьи.

#### Authors' contributions

A.S. Volkova, T.T. Valiev: article concept and design development, review of publications on the article topic, development of ALCL-NII DOG-2003 treatment protocol, data collection and analysis, statistical analysis, article writing, scientific editing, final article approval.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Волкова / A.S. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

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

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

#### Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол № 2 от 24.02.2003.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

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

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 2 dated 24.02.2003.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.