

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-135-144>

Диагностические и терапевтические подходы при лимфобластных лимфомах из клеток-предшественниц у детей и подростков

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев

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

Контакты: Татьяна Юрьевна Павлова md.pavlovaty@mail.ru

Лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) являются 2-м по распространенности вариантом неходжкинских лимфом в детском и подростковом возрасте, на долю которых приходится 25–35 % всех случаев неходжкинских лимфом. Большинство ЛБЛ (80–85 %) – это лимфомы Т-лимфобластного происхождения, 15–20 % – В-лимфобластного, бифенотипические ЛБЛ встречаются очень редко.

С использованием современных программ терапии безрецидивная и общая выживаемость детей и подростков с ЛБЛ в настоящее время превышает 80 %. Однако показатели общей выживаемости пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ЛБЛ остаются невысокими – 10 %. Оптимизация терапевтических подходов при ЛБЛ идет по пути уточнения клинических, морфоиммунологических и молекулярно-биологических групп риска, модификации лечебных программ с использованием новых препаратов (включение иммунотерапии, ингибиторов мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей (NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT и MAPK), влияющих на регуляцию клеточного цикла), а также снижения непосредственной и отдаленной токсичности.

В настоящей статье представлены современные подходы к диагностике ЛБЛ, стадированию и выбору программы терапии.

Ключевые слова: лимфобластная лимфома, неходжкинские лимфомы, дети, подростки, диагностика, лечение

Для цитирования: Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Диагностические и терапевтические подходы при лимфобластных лимфомах из клеток-предшественниц у детей и подростков. Онкогематология 2023;18(4):135–44. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-135-144>

Diagnostic and therapeutic approaches for lymphoblastic lymphomas from progenitor cells in children and adolescents

T. Yu. Pavlova, T. T. Valiev

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

Contacts: Tatyana Yurievna Pavlova md.pavlovaty@mail.ru

Lymphoblastic lymphomas (LBL) are the second most common subtype of non-Hodgkin's lymphomas in children and adolescents, accounting for 25–35 % of all non-Hodgkin's lymphomas cases. The majority of all lymphoblastic lymphomas (80–85 %) are T-lymphoblastic origin; 15–20 % origins from B-cell precursors, biphenotypic LBL are extremely rare.

Currently, the overall and relapse-free survival of children and adolescents with LBL exceeds 80 %, uses of modern therapy programs. However, the survival rates of patients with recurrent or refractory LBL remain low – 10 %. Optimization of therapeutic approaches in LBL follows the path of clarifying clinical, morpho-immunological and molecular biological risk groups, modification of treatment programs using new drugs (including immunotherapy, inhibitors of multifunctional intracellular signaling pathways (NOTCH, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT and MAPK), affecting the cell cycle regulation), and also a reduction in immediate and long-term toxicity.

This article presents modern approaches to the diagnosis of LBL, staging and choosing of a treatment method.

Keywords: lymphoblastic lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, children, adolescents, diagnostics, treatment

For citation: Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Diagnostic and therapeutic approaches for lymphoblastic lymphomas from progenitor cells in children and adolescents. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(4):135–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-135-144>

Введение

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) и лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) из клеток-предшественниц морфологически и иммунофенотипически представляют собой однородную опухоль. Однако по мере исследования генетического ландшафта все большее количество работ свидетельствует о том, что ОЛЛ и ЛБЛ — разные заболевания, происходящие из одного прелейкемического предшественника [1]. По данным классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016), различие между ОЛЛ и ЛБЛ заключается в степени вовлеченности костного мозга в опухолевый процесс. Так, при обнаружении более 25 % бластных клеток в костном мозге устанавливается диагноз ОЛЛ, менее 25 % — ЛБЛ [2].

С использованием современных программ химиотерапевтического лечения безрецидивная выживаемость при ЛБЛ составляет 91,9 % у детей и 79 % у взрослых [3, 4]. Однако прогноз для пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами остается плохим и при Т-ЛБЛ не превышает 10 % [5]. Стандартом терапии ЛБЛ независимо от иммунологического подварианта считаются протоколы для лечения ОЛЛ, а на территории России используются протоколы группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster): ALL-IC BFM 2002/2009. При анализе эффективности противоопухолевых лекарственных режимов при терапии ОЛЛ учитываются клинические, иммунологические и молекулярно-биологические особенности опухолевого клона, тогда как данные параметры при ЛБЛ нуждаются в дополнительном изучении и уточнении.

В настоящем обзоре представлены мировые данные литературы о патогенезе, диагностике и успехах терапии ЛБЛ из клеток-предшественниц у детей и подростков.

Эпидемиология

Острые лимфобластные лейкозы у детей и подростков преимущественно представлены В-ОЛЛ, на долю которых приходится 85 % случаев, по сравнению с Т-ОЛЛ, составляющими 15 % [1]. Напротив, большинство ЛБЛ (80–85 %) являются лимфомами Т-лимфобластного происхождения, 15–20 % — В-ЛБЛ [6, 7].

По данным европейского проекта RARECARENet, в мире в 2013 г. было зарегистрировано чуть более 7 тыс. новых случаев ЛБЛ среди детей, подростков и взрослого населения. ЛБЛ чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, с соотношением 4:1. Самая высокая частота ЛБЛ отмечается в педиатрической популяции — 3,6 случая на 100 тыс. населения в возрасте до 15 лет, в возрастной группе 25–64 лет этот показатель составляет 0,8 на 100 тыс. населения, в группе старше 65 лет — 1,7 на 100 тыс. населения.

В отечественной онкопедиатрической практике мало сведений, посвященных проблеме всестороннего изучения ЛБЛ вне контекста ОЛЛ, в связи с чем оце-

нить частоту возникновения ЛБЛ на территории России в настоящий момент затруднительно.

Клиническая картина

Среди детей и подростков Т-ЛБЛ встречается в 2,5 раза чаще у пациентов мужского пола, а средний возраст при постановке диагноза Т-ЛБЛ составляет около 9 лет [8]. Т-ЛБЛ в основном поражает лимфоидные органы, у подавляющего большинства пациентов — лимфатические узлы средостения и тимус [7]. У подростков и молодых взрослых при Т-ЛБЛ часто отмечается большая опухолевая масса в средостении, что, в свою очередь, приводит к сдавлению дыхательных путей и развитию синдрома верхней полой вены, сопровождается плевральным и/или перикардальным выпотом. Клинические симптомы при локализации опухоли в средостении включают одышку, кашель, стрidor, острый респираторный дистресс-синдром. Отек шеи и лица, цианоз, вздутие яремных вен характерны при развитии синдрома сдавления верхней полой вены. Большинство пациентов с Т-ЛБЛ имеют диссеминированные стадии (III или IV). Примерно у 15–20 % пациентов наблюдается вовлечение костного мозга в опухолевый процесс. Менее чем в 5 % случаев отмечается поражение центральной нервной системы (ЦНС) [7].

От 10 до 20 % злокачественных новообразований из В-клеточных предшественников представлены В-ЛБЛ [8]. Это в первую очередь заболевание детского возраста, причем 75 % случаев приходится на возраст до 6 лет. Как и в случае с Т-ЛБЛ, наблюдается небольшое преобладание лиц мужского пола. В отличие от пациентов с Т-ЛБЛ, которые имеют диссеминированные стадии заболевания, анализ клинических данных показывает, что большинство случаев В-ЛБЛ диагностируются в локальной (I–II) стадии. Наиболее распространенными зонами поражения являются кости (26 %), кожа или подкожная клетчатка (23 %) [9]. Редкие проявления включают поражение средостения или плевры (11 %), костного мозга (13 %), периферических лимфатических узлов (13 %), почек и органов желудочно-кишечного тракта (не более 2 %). Только 6 % пациентов с В-ЛБЛ имеют вовлечение ЦНС в опухолевый процесс на момент постановки диагноза.

Диагностика

В рутинной клинической практике распространенность заболевания оценивают с помощью клинического осмотра кожи, слизистых оболочек, периферических лимфатических узлов, грудной клетки, живота и таза. Методы лучевой диагностики включают ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию. Роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в диагностике распространенности опухолевого процесса при ЛБЛ до конца не установлена в связи с ложноположительным

накоплением радиофармацевтического препарата (^{18}F -фтордезоксиглюкозы) клетками бурого жира (особенно у детей младшего возраста), ростковыми зонами костей, гонадами [10, 11]. Морфоиммунологическая диагностика включает цитологическое, гистологическое, иммунологическое исследование опухолевого субстрата, а цитогенетические и молекулярно-биологические характеристики ЛБЛ оценивают на основании данных стандартного цитогенетического исследования, флуоресцентной гибридизации *in situ* и полимеразной цепной реакции.

Для определения распространенности опухолевого процесса используют систему стадирования, предложенную S. B. Murphy в 1980 г. и госпиталем St. Jude (США) (табл. 1).

В 2015 г. были пересмотрены критерии стадий и разработана международная педиатрическая система стадирования неходжкинских лимфом (IPNHLS) (табл. 2), которая позволяет более точно оценить экс-

транодальную диссеминацию опухолевого процесса с помощью передовых методов диагностики и визуализации, включая в ряде случаев ПЭТ/КТ и определение минимальной диссеминированной болезни при инициальном поражении костного мозга [12]. Чувствительные и специфические методы, применяемые для мониторинга минимальной остаточной болезни при ОЛЛ, включая полимеразную цепную реакцию, а также проточный цитометрический анализ с использованием комбинации специфичных маркеров для обнаружения опухолевой популяции, могут быть успешно применены для выявления субмикроскопической диссеминированной болезни в крови или костном мозге при ЛБЛ с чувствительностью 0,01 % [12–14].

Морфоиммунологические характеристики лимфобластных лимфом

Оценка цитологических характеристик опухолевых клеток проводится в соответствии с франко-американско-

Таблица 1. Клиническая классификация стадий неходжкинских лимфом у детей (S. B. Murphy, 1980/St. Jude)

Table 1. Clinical classification of non-Hodgkin's lymphomas stages in children (S. B. Murphy, 1980/St. Jude)

Стадия Stage	Проявления Manifestations
I	<ul style="list-style-type: none"> • Одна экстранодальная опухолевая манифестация без локального распространения • Одна нодальная опухолевая манифестация без локального распространения • Исключаются медиастинальные, абдоминальные, эпидуральные поражения • Single extranodal tumor without local spread • Single nodal tumor without local spread • Mediastinal, abdominal, epidural lesions are excluded
II	<ul style="list-style-type: none"> • Одна экстранодальная опухоль с сопутствующим поражением регионарных лимфатических узлов • Две и более группы лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы • Две одиночные экстранодальные опухоли с поражением регионарных лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы или без него • Первичная опухоль желудочно-кишечного тракта, локализованная в илеоцекальной области с поражением только мезентериальных лимфатических узлов или без него • IIR – резецированная (макроскопически полностью удалена) • IINR – нерезецированная (макроскопически не полностью удалена) • Исключаются медиастинальная и эпидуральная локализации • Single extranodal tumor with regional lymph nodes involvement • Two or more groups of lymph nodes on the same side of the diaphragm • Two single extranodal tumors with or without regional lymph nodes involvement on the same side of the diaphragm • Primary gastrointestinal tumor located in the ileocecal region with or without mesenteric lymph nodes involvement only • IIR – resected (macroscopically completely resected) • IINR – unresected (macroscopically non-completely resected) • Mediastinal and epidural localizations are excluded
III	<ul style="list-style-type: none"> • Две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы • Две или более группы лимфатических узлов выше и ниже диафрагмы • Все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальная, плевральная, тимическая) • Все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные) • Все параспинальные и эпидуральные опухоли независимо от других зон поражения • Two single extranodal tumors on both sides of the diaphragm • Two or more groups of lymph nodes above and below the diaphragm • All primary intrathoracic tumors (mediastinal, pleural, thymic) • All extensive intra-abdominal tumors (unresectable) • All paraspinal and epidural tumors regardless of other affected areas
IV	<p>Любая из перечисленных выше локализаций с инициальным поражением центральной нервной системы и/или костного мозга (менее 25 %) и/или мультифокальным поражением скелета</p> <p>Any of the above localization with initial involvement of the central nervous system and/or bone marrow (less than 25 %) and/or multifocal skeletal involvement</p>

Таблица 2. Международная система стадирования неходжкинских лимфом у детей (IPNHLSS)

Table 2. International staging system for non-Hodgkin's lymphomas in children (IPNHLSS)

Стадия Stage	Проявления Manifestations
I	<ul style="list-style-type: none"> • Одна нодальная или экстранодальная опухолевая манифестация без локального распространения • Исключаются медиастинальное и абдоминальное поражения • One nodal or extranodal tumor manifestation without local spread • Mediastinal and abdominal lesions are excluded
II	<ul style="list-style-type: none"> • Одиночная экстранодальная опухоль с поражением регионарного лимфатического узла • Две или более нодальные области поражения по одну сторону диафрагмы • Первичная опухоль желудочно-кишечного тракта (обычно в илеоцекальной области) ± вовлечение брыжеечных лимфатических узлов, которые полностью поддаются резекции (если есть асцит или распространение опухоли на соседние органы, то следует рассматривать данное распространение как III стадию) • Single extranodal tumor involving a regional lymph node • Two or more nodal lesions on the same side of the diaphragm • Primary tumor of the gastrointestinal tract (usually in the ileocecal region) ± involvement of mesenteric lymph nodes, that is completely resectable (if there is ascites or extension of tumor to adjacent organs, it should be regarded as stage III)
III	<ul style="list-style-type: none"> • Две или более экстранодальные области поражения (включая кости) выше и/или ниже диафрагмы • Две или более нодальные области выше или ниже диафрагмы • Любая внутригрудная локализация опухоли (средостение, тимус, легкие) • Внутрибрюшное и забрюшинное опухолевое поражение, включая печень, селезенку, почки и/или яичники, независимо от степени резекции (за исключением первичной опухоли желудочно-кишечного тракта (обычно в илеоцекальной области) ± вовлечение брыжеечных лимфатических узлов, которые полностью поддаются резекции) • Любая параспинальная или эпидуральная опухоль независимо от того, вовлечены ли другие зоны • Поражение костей с сопутствующим экстранодальным поражением и/или нерегионарных лимфатических узлов • Two or more extranodal involvements (including bones) above and/or below the diaphragm • Two or more nodal involvements above or below the diaphragm • Any intrathoracic tumor (mediastinum, thymus, lungs) • Intra-abdominal and retroperitoneal tumor, including the liver, spleen, kidneys and/or ovaries, regardless of the resection status (except for a primary gastrointestinal tumor (usually in the ileocecal region) ± involvement of mesenteric lymph nodes, that is completely resectable) • Any paraspinal or epidural tumor, regardless of whether other areas are involved • Bone involvement with concomitant extranodal involvement and/or non-regional lymph nodes
IV	<p>Любая из перечисленных выше локализаций с инициальным поражением центральной нервной системы и/или костного мозга</p> <p>Any of the above localization with initial central nervous system and/or bone marrow involvement</p>

британской (FAB) классификацией гематологических злокачественных новообразований. Опухолевый субстрат при ЛБЛ обычно представлен лимфобластами типа L1, реже – L2. При гистологическом исследовании пораженной ткани определяется полное стирание нормальной архитектоники за счет пролиферации мономорфной популяции бластных лимфоидных клеток.

Опухолевые клетки при Т-ЛБЛ, как правило, положительны в отношении терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (TdT), CD1a, cCD3, CD7, CD34 и CD99. В опухолевой Т-клеточной популяции ЛБЛ выявлены признаки реаранжировок генов цепей Т-клеточного рецептора: α/δ (14q11), β (7q34) и γ (7p15) [15]. Для опухолевых клеток при В-ЛБЛ характерны экспрессия TdT, CD19, CD99, PAX5 и cCD79a, а также переменная экспрессия CD20 и CD10 [16]. CD3 не определяется на опухолевых В-лимфоцитах. Миелоидные антигены, такие как CD13 и CD33, не исключают диагноз В-ЛБЛ, но коэкспрессия миелопероксида-

зы является определяющей для установки миелоидной принадлежности опухолевого клона.

В качестве самостоятельного иммунобиологического варианта ОЛЛ/ЛБЛ был выделен ЕТР-ALL (early T-cell precursors acute lymphoblastic leukemia, ОЛЛ из ранних Т-линейных предшественников), который составляет 10–15 % всех Т-ОЛЛ. Для ЕТР-ALL характерны экспрессия CD7 и низкий уровень CD5 (а иногда и cytCD3), отсутствие экспрессии CD1a, CD4 и CD8 [17, 18]. При ЕТР-ALL чаще, чем при других вариантах ОЛЛ/ЛБЛ, встречаются цитогенетические мутации, характерные для острого миелоидного лейкоза. В то же время мутации *NOTCH1*, связанные с Т-ОЛЛ/ЛБЛ, при ЕТР-ALL определяются редко [19]. Среди больных Т-ЛБЛ частота встречаемости иммунофенотипа ЕТР аналогична таковой при Т-ОЛЛ и составляет 14 %, по данным Children's Oncology Group (COG A5971) [7].

Европейская группа по изучению иммунофенотипа лейкозов предложила иммунологическую

классификацию EGIL (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias) и установила руководящие принципы иммунофенотипирования бластных клеток при лейкозах. Критерии EGIL (табл. 3) для проточной цитометрической диагностики ОЛЛ были опубликованы М.С. Вэне и соавт. в 1995 г. и обновлены Европейским институтом по изучению лейкозов (М.С. Вэне и соавт., 2011). Международная группа BFM-FLOW опубликовала согласованные с Итальянской ассоциацией детской гематологии и онкологии (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, AIEOP) рекомендации AIEOP-BFM по иммунофенотипированию методом проточной цитометрии для всех иммуноподвариантов ОЛЛ, включая ЕТР-ALL и биллинейный ОЛЛ [20]. Эти рекомендации также используются для диагностики ЛБЛ.

Цитогенетические, молекулярно-биологические особенности и прогностические факторы лимфобластных лимфом

Понимание молекулярных основ возникновения В-ЛБЛ ограничено по сравнению с В-ОЛЛ из-за редкой встречаемости заболевания. Самый крупный на сегодняшний день молекулярно-генетический анализ образцов В-ЛБЛ выполнен J.A. Meuer и соавт. [21]. В этой работе проведена оценка 23 архивных парафиновых блоков из исследований COG A5971 и AALL0932 с использованием технологии молекулярно-инверсионного зонда для обнаружения изменений числа генетических копий. Делеции *CDKN2A/B* наблюдались в 26 % случаев В-ЛБЛ и в 20 % случаев В-ОЛЛ. Частота делеций генов *IKZF1* и *PAX5*, связанных с развитием В-клеток, были одинаковыми для пациентов как с ОЛЛ, так и ЛБЛ. Однако делеции *ETV6* и *EBF1* обнаруживались реже при В-ЛБЛ. Интересно, что 48 % образцов В-ЛБЛ имели гиперпloidный кариотип, но ни в одном случае не было трисомий хромосом 4, 10 и 17, характерных для В-ОЛЛ. Кроме этого, делеции в генах γ -цепей иммуноглобулинов присутствовали в 22 % случаев В-ЛБЛ и только в 1 % образцов В-ОЛЛ, что подтверждает предположение о несколько более поздних этапах дифференцировки В-клетки-предшественницы при В-ЛБЛ [21].

Перестройки с участием гена *KMT2A* (ранее *MLL*) при В-ЛБЛ не были идентифицированы. С учетом того что данные мутации сопряжены с гиперлейкоцитозом при В-ОЛЛ, они не встречались среди ЛБЛ. BCR-ABL1-подобный фенотип, обнаруженный у 10 % детей с В-ОЛЛ и 30 % взрослых, также не был описан при В-ЛБЛ у детей [22].

В настоящее время для стратификации пациентов по группам риска с В-ОЛЛ имеют значения такие параметры, как возраст больного, инициальный уровень лейкоцитов, хромосомные аберрации $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1$, $t(9;22)(q34;q11.2)$, *BCR-ABL1*, Ph⁺-ОЛЛ и ответ на терапию на 8, 15 и 33-й дни лечения. Однако из-за небольшого числа пациентов с В-ЛБЛ, а также

высоких показателей достижения полных ремиссий отсутствуют клинические и генетические признаки, которые могут быть использованы для стратификации по группам риска. В настоящее время пациентов стратифицируют по группам риска в зависимости от стадии заболевания, иммунобиологических особенностей, аналогичных таковым при ОЛЛ, и ответа на терапию после завершения этапа индукции ремиссии (33-й день терапии в протоколах ALL-IC BFM 2002/2009).

В связи с процессами перестройки Т-клеточного рецептора, в норме происходящими при Т-клеточной дифференцировке, гены Т-клеточного рецептора предрасположены к рекомбинации с генами, участвующими в развитии тимоцитов, посредством хромосомных транслокаций. Распространенность этих транслокаций в детской популяции больных Т-ЛБЛ точно неизвестна. По данным современных источников литературы, большинство цитогенетических аномалий, о которых сообщается при Т-ОЛЛ, также идентифицировано в бластных клетках Т-ЛБЛ [23–25].

За последнее десятилетие были исследованы генетические профили опухолевых клеток Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ, и в настоящее время имеется четкое свидетельство генетической гетерогенности Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ. Было показано, что при Т-ЛБЛ характерна гиперэкспрессия *S1P1* и *ICAM1*, чего не наблюдается при Т-ОЛЛ. Кроме того, данная иммунологическая особенность опухолевых бластных клеток, вероятно, ассоциирована с редким поражением костного мозга при Т-ЛБЛ, в отличие от Т-ОЛЛ [26]. Исследовательская группа под руководством G. Veltri изучала молекулярно-биологический и генетический профиль Т-ЛБЛ с использованием методов профилирования экспрессии генов (GEP), секвенирования следующего поколения (NGS) и секвенирования всего экзона (WES). Отмечена гиперэкспрессия генов при Т-ЛБЛ, участвующих в хемотаксисе и ангиогенезе, а также генов, определяющих локализацию опухолевых поражений при Т-ЛБЛ. Методом GEP были выявлены изменения активности генов, ответственных за клеточную адгезию, хемотаксис (пониженная активность *ARRB2* – снижение хемотаксиса) и ангиогенез (повышенная регуляция *EPAS1*, *PTPRB*, *SLIT2* – стимулирование ангиогенеза при локальном росте опухоли в лимфатических узлах) [27].

Специфические для Т-ЛБЛ варианты генов также были идентифицированы с помощью WES, что дополнительно подтверждает концепцию различных молекулярных механизмов возникновения и клинического течения Т-ЛБЛ и Т-ОЛЛ [28]. Различия между Т-ЛБЛ и Т-ОЛЛ были отмечены при исследовании профилей метилирования ДНК, что позволило сделать вывод о разных фосфопротеомных профилях Т-ЛБЛ и Т-ОЛЛ. Было обнаружено, что сигнальные пути FAK/ERK1/2 и АКТ/mTOR более активны в опухолевых клетках Т-ЛБЛ по сравнению с Т-ОЛЛ. Следует отметить, что эти два пути могут взаимодействовать между собой через активацию передачи сигналов PI3K/АКТ,

Таблица 3. Диагностические критерии острых лимфобластных лейкозов, применяемые для лимфобластных лимфом, в соответствии с классификацией EGIL и Всемирной организацией здравоохранения

Table 3. Diagnostic criteria for acute lymphoblastic leukemia applied to lymphoblastic lymphomas according to the EGIL and World Health Organization classification

Иммуноподвариант Immunosubtype	EGIL (1995)	Всемирная организация здравоохранения (2008) World Health Organization (2008)
Лимфобластные лимфомы из В-клеток-предшественниц: Lymphoblastic lymphomas from B-cell precursors:	CD19 ⁺ и/или CD79a ⁺ и/или CD22 ⁺ (как минимум 2 из 3 положительных маркеров) TdT ⁺ HLA-DR ⁺ CD19 ⁺ and/or CD79a ⁺ and/or CD22 ⁺ (at least 2 out of 3 positive markers) TdT ⁺ HLA-DR ⁺	cyCD79a ⁺ и/или CD19 ⁺ и/или cyCD22 ⁺ (как минимум 2 из 3 положительных маркеров) TdT ⁺ HLA-DR ⁺ sIg ⁻ CD10 ⁺ Вариабельная экспрессия CD34 cyCD79a ⁺ and/or CD19 ⁺ and/or cyCD22 ⁺ (at least 2 out of 3 positive markers) TdT ⁺ HLA-DR ⁺ sIg ⁻ CD10 ⁺ Variable expression of CD34
про-В pro-B	Нет дополнительных антигенов для дифференциации No additional antigens for differentiation	CD19 ⁺ cyCD79a ⁺ cyCD22 ⁺ TdT ⁺
пре-пре-В pre-pre-B	CD10 ⁺	CD10 ⁺
пре-В pre-B	cyIgM ⁺ sIg ⁻	sIg ⁻
Лимфобластные лимфомы из Т-клеток-предшественниц: Lymphoblastic lymphomas from T-cell precursors:	cy/sCD3 ⁺ TdT ⁺ HLA-DR ⁻ CD34 ⁻	TdT ⁺ cyCD3 ⁺
про-Т pro-T	CD7 ⁺	cyCD3 ⁺ CD7 ⁺ CD1a ⁻ CD2 ⁻ CD34 ^{+/-}
пре-Т pre-T	CD2 ⁺ и/или CD5 ⁺ и/или CD8 ⁺ CD2 ⁺ and/or CD5 ⁺ and/or CD8 ⁺	cyCD3 ⁺ CD7 ⁺ CD2 ⁺ CD1a ⁻ CD34 ^{+/-}
вариант лимфобластной лимфомы из Т-клеток промежуточного/кортикального этапа дифференцировки lymphoblastic lymphoma variant from T-cells of the intermediate/cortical stage of differentiation	CD1a ⁺	cyCD3 ⁺ CD7 ⁺ CD2 ⁺ CD1a ⁺ sCD3 ⁺ CD34 ⁻
вариант лимфобластной лимфомы из зрелых Т-клеток/медуллярного этапа дифференцировки lymphoblastic lymphoma variant from mature T-cells/medullary stage of differentiation	sCD3 ⁺ CD1a ⁻	cyCD3 ⁺ CD7 ⁺ CD2 ⁺ sCD3 ⁺ CD1a ⁻ CD34 ⁻

Примечание. EGIL — Европейская группа по изучению иммунофенотипа лейкозов; TdT — терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза; sIg — поверхностные иммуноглобулины.

Note. EGIL — European Group for the Immunological Characterization of Leukemias; TdT — terminal deoxynucleotidyl transferase; sIg — surface immunoglobulins.

как было продемонстрировано на модели рака молочной железы (подавление FAK снижает активацию mTOR) [29]. Более того, гиперактивация FAK/ERK1/2 в клетках Т-ЛБЛ, в отличие от Т-ОЛЛ, объясняет ангиогенез и пролиферацию, опосредованную через FAK/ERK1/2 при Т-ЛБЛ [30].

Несмотря на то что при Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ неизвестны прогностически значимые хромосомные транслокации, молекулярные исследования позволили идентифицировать гены-кандидаты, имеющие прогностическое значение для Т-ЛБЛ, включая *NOTCH1* и *FBXW7*. Мутации в генах *NOTCH1* и/или *FBXW7* коррелировали с достижением полного противоопухолевого ответа на лечение и благоприятным прогнозом при Т-ЛБЛ [31, 32].

В ретроспективных исследованиях было показано, что потеря гетерозиготности в 6q14-24 (LON6q) статистически значимо связана с неблагоприятным исходом и повышенным риском рецидива Т-ЛБЛ у детей. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 86 ± 3 % при отсутствии аберраций в LON6q и 27 ± 9 % у пациентов с LON6q-перестройками ($p < 0,0001$) [23, 33].

Мутации в опухолевом гене-супрессоре *PTEN* были зарегистрированы при различных солидных и гематологических злокачественных новообразованиях и связаны с неблагоприятным исходом заболевания. Данные группы NHL-BFM свидетельствуют об ассоциации мутаций *PTEN* с неблагоприятным исходом у детей с Т-ЛБЛ [34]. Мутации *PTEN* присутствовали у 15 % из 114 больных Т-ЛБЛ, при их обнаружении 5-летняя безрецидивная выживаемость была 59 ± 12 %, тогда как в случаях отсутствия мутации *PTEN* — 82 ± 4 % ($p = 0,014$). Предположительно *PTEN* определяет рефрактерность опухоли к проводимой терапии через PI3K/АКТ-независимый сигнальный путь [35].

Еще одним молекулярно-биологическим прогностическим маркером при Т-ЛБЛ может оказаться SIK1 — антиметастатический белок, являющийся прямой мишенью микроРНК-223 (miR-223). При гиперактивации miR-223 происходит снижение концентрации SIK1 и активируются процессы опухолевой диссеминации и инвазии, что было показано для опухолевых клеток Т-ЛБЛ *in vitro*. Кроме этого, высокая активность экспрессии miR-223 ухудшает прогноз при Т-ЛБЛ [36].

Современные протоколы лечения лимфобластных лимфом

Стандартные терапевтические протоколы для ЛБЛ аналогичны таковым, применяемым в лечении ОЛЛ. Эти схемы содержат препараты: циклофосфамид, метотрексат, преднизолон/дексаметазон, винкристин, цитарабин, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа/ПЕГ-аспарагиназа, доксорубин/даунорубин, интратекальную терапию (метотрексат, преднизолон, цитарабин). Для пациентов группы высокого риска (опухолевая диссеминация, соответствующая III–IV стадиям, пло-

хой ответ на терапию индукции) программа лечения (ALL-IC BFM 2002/2009) предполагает проведение 6 высокоинтенсивных блоков с последующей реиндукцией и поддерживающей терапией.

Ранее терапевтические подходы к ЛБЛ включали протоколы интенсивной химиотерапии, разработанные для зрелоклеточных неходжкинских лимфом, и программы лечения ОЛЛ с последующей лучевой терапией на область средостения при его поражении. Подобные терапевтические решения уступают по своей эффективности результатам лечения ЛБЛ, полученным при использовании ОЛЛ-ориентированных схем. Так, при применении протокола LSA2-L2 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 79 %, а бессобытийная выживаемость (БСВ) — 75 % [37]. Также не произошло повышения показателей выживаемости больных при включении в программы химиотерапии 1-й линии аутологичной трансплантации костного мозга/гемопозитических стволовых клеток. Внедрение принципов терапии ОЛЛ, включавших индукцию ремиссии, консолидацию, реиндукцию, поддерживающую терапию, профилактику и лечение ЦНС-поражения, позволило повысить результаты лечения ЛБЛ до 81–90 %. Важным этапом в развитии программного лечения ЛБЛ стало понимание возможности уменьшения профилактической дозы лучевой терапии с 18 до 12 Гр и одновременное проведение эффективной профилактики и лечения ЦНС-поражения за счет использования метотрексата в дозе 5000 мг/м² у больных ЛБЛ группы высокого риска. Подобный подход позволил снизить частоту непосредственных и отдаленных (включая эндокринные и нейрокогнитивные) побочных эффектов проводимого противоопухолевого лечения.

В протоколе COG A5971 дифференцированная терапия ЛБЛ проводится без учета иммунофенотипа опухоли, только на основании стадии (локализованные и диссеминированные) заболевания. Из 17 % пациентов (66/380) с В-ЛБЛ 64 % больных имели локализованную стадию, БСВ составила 90 % (95 % доверительный интервал 74–96 %), 5-летняя ОВ — 94 % (95 % доверительный интервал 79–99 %) [38]. Примечательно, что только у 1 из 24 пациентов с диссеминированной стадией В-ЛБЛ развился рецидив. Аналогичным образом исследовательская группа NHL-BFM сообщила о 86 % БСВ у 73 пациентов с В-ЛБЛ, получавших терапию по протоколам NHL-BFM 90 и 95. Во французских исследованиях LMT96 и работах Европейской организации по исследованию и лечению рака (ЕОРТС) 58881 и 58951, в которых применялась терапия, основанная на рекомендациях группы BFM, при диссеминированных стадиях В-ЛБЛ в 23 % случаев отмечалось прогрессирование заболевания во время лечения, в 5 % случаев констатировались рецидивы, в то время как ни у одного пациента с локализованными стадиями не было зарегистрировано прогрессирования или рецидива.

В исследованиях групп BFM и EORTC продемонстрировано, что для больных В-ЛБЛ с локализованными стадиями возможна редукция доз антрациклинов и циклофосфида без снижения показателей выживаемости (ОВ превышала 80 %). С учетом этих наблюдений текущее исследование COG AALL0932, которое включает только больных В-ЛБЛ с локализованными стадиями, направлено на дальнейшее снижение интенсивности терапии с использованием 3 препаратов на этапе индукции (пероральный прием глюкокортикостероидов, внутривенное введение винкристина и даунорубицина), уменьшение дозы даунорубицина до 75 мг/м² и применение стандартной консолидации со снижением дозы циклофосфида с 3 до 1 г/м² [35].

В отчете международной группы BFM показано, что при использовании высоких доз метотрексата

(2–5 г/м²) в зависимости от иммунологического подварианта ЛБЛ улучшаются показатели выживаемости. Так, у 58 пациентов с ЛБЛ показатели БСВ составили 90,8 %. Лечение, направленное на профилактику поражения ЦНС, прежде всего основывалось на частых интратекальных введениях метотрексата без использования краниальной лучевой терапии [39].

Современные протоколы лечения ЛБЛ позволяют получить показатели многолетней БСВ 78–90 % (табл. 4).

Одним из возможных путей дальнейшего улучшения результатов лечения детей и подростков с ЛБЛ становится включение новых препаратов в эффективные стандартные протоколы терапии. Так, в 2018 г. были опубликованы результаты исследования COG AALL0434 [40, 41], в котором проводилась двойная рандомизация в зависимости от добавления высоких

Таблица 4. Результаты лечения лимфобластных лимфом у детей и подростков по данным современных исследований [35]

Table 4. Treatment results of lymphoblastic lymphomas in children and adolescents according to current studies [35]

Протокол Protocol	Число пациентов* Number of patients*	Бессобытийная выживаемость, % Event-free survival, %	Автор, год Author, year
NHL-BFM 95	169	78 ± 3	В. Burkhardt и соавт., 2006 B. Burkhardt et al., 2006
EORTC 58881	119	78 ± 3	А. Uyttebroeck и соавт., 2008 A. Uyttebroeck et al., 2008
COG pilot	85	78 ± 5	М. Abromowitch и соавт., 2008 M. Abromowitch et al., 2008
COG A591	257	85 ± 4	М. Abromowitch и соавт., 2008 M. Abromowitch et al., 2008
LNH92	55	69 ± 6	Пиллон и соавт., 2009 Pillon et al., 2009
St. Jude 13	41	83	Дж. Сандлунд и соавт., 2009 J. Sandlund et al., 2009
POG 9404	137	82 ± 5	В. Асселин и соавт., 2011 B. Asselin et al., 2011
COG A5971	56	90	А.М. Термухлен и соавт., 2012 A.M. Termuhlen et al., 2012
EURO-LB02	319	82 ± 2	Е. Ландманн и соавт., 2017 E. Landmann et al., 2017
EORTC 58951	37	85	А. Уйтерброек и соавт., 2012 A. Uytterbroeck et al., 2012
SFOP LMT96	79	85	С. Бергерон и соавт., 2015 C. Bergeron et al., 2015
AALL0434 (минимальная диссеминированная болезнь в костном мозге >1 %) AALL0434 (minimal disseminated disease in bone marrow >1 %)	118	87	К.Р. Дансмор и соавт., 2018 K.P. Dunsmore et al., 2018

*Возраст пациентов от 0 до 21 года.

*Patients' age ranges from 0 to 21 years.

доз метотрексата и неларабина в протокол лечения Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Добавление неларабина улучшило исход у пациентов с Т-ОЛЛ: 4-летняя ОВ составила 90 % против 83 % в группе больных, не получавших неларабин ($p = 0,0332$). Использование неларабина при Т-ЛБЛ ($n = 118$) не показало преимуществ. Так, 4-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов группы высокого риска с Т-ЛБЛ, в программу лечения которых был включен неларабин ($n = 60$), оказалась $89,0 \pm 4,7\%$, тогда как без неларабина ($n = 58$) — $85,0 \pm 5,6\%$ ($p = 0,2788$).

В текущем протоколе COG AALL1231 появилась рандомизация пациентов с Т-ЛБЛ группы высокого риска на ветвь с добавлением бортезомиба (ингибитор активности протеасомы 26S) с учетом рекомендаций COG-BFM, но результаты исследования пока не представлены.

Заключение

Несмотря на морфоиммунологическую общность, ОЛЛ и ЛБЛ следует рассматривать как разные заболевания с учетом клинических и молекулярно-биологических особенностей. Дальнейшее изучение прогностического влияния клинических и иммунобиологических характеристик ЛБЛ, поиск новых биологических маркеров и предикторов эффективности терапии позволят расширить горизонты лечения за счет включения молекулярно-направленных препаратов (венетоклакс, даратумумаб). Внедрение инновационных препаратов в существующие схемы лечения позволит снизить токсичность лечения и повысить его эффективность у больных группы высокого риска, а также при рецидивах и рефрактерных формах заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Raetz E.A., Perkins S.L., Bhojwani D. et al. Gene expression profiling reveals intrinsic differences between T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(2):130–40. DOI: 10.1002/pbc.20550
- Borowitz M.J., Chan J.K., Downing J.R. et al. B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified (NOS). In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised. 4th edn. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon, France: IARC, 2017. Pp. 200–202.
- Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Опыт лечения лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц у детей и подростков по протоколам ALL IC-BFM 2002/2009. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023;22(2, прил. 1):141. Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Experience in the treatment of progenitor cells lymphoblastic lymphomas in children and adolescents according to the ALL IC-BFM 2002/2009 protocols. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22(2, Suppl. 1): 141. (In Russ.).
- Алешина О.А., Гальцева И.В., Котова Е.С. и др. Результаты терапии острых Т-лимфобластных лейкозов/лимфом: данные многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ОЛЛ-2016. *Онкогематология* 2023;18(1):20–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30. Aleshina O.A., Galtseva I.V., Kotova E.S. et al. Treatment outcomes for acute T-lymphoblastic leukemias/lymphomas: data from the ALL-2016 multicenter prospective randomized trial. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(1):20–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-20-30
- Chen H., Qin Y., Yang J. et al. Dismal outcome of relapsed or primary refractory adult T-cell lymphoblastic lymphoma: a retrospective study from China. *Asia Pac J Clin Oncol* 2022;18(2):87–95. DOI: 10.1111/ajco.13562
- Burkhardt B., Zimmermann M., Oschlies I. et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005;131(1):39–49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05735.x
- Patel J.L., Smith L.M., Anderson J. et al. The immunophenotype of T-lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 2012;159(4):454–61. DOI: 10.1111/bjh.12042
- Minard-Colin V., Brugières L., Reiter A. et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2963–74. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5827
- Ducassou S., Ferlay C., Bergeron C. et al. Clinical presentation, evolution, and prognosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in trials LMT96, EORTC 58881, and EORTC 58951. *Br J Haematol* 2011;152(4):441–51. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08541.x
- Sioka C. The utility of FDG PET in diagnosis and follow-up of lymphoma in childhood. *Eur J Pediatr* 2013;172(6):733–8. DOI: 10.1007/s00431-013-1993-8
- Bárdi E., Csóka M., Garai I. et al. Value of FDG-PET/CT examinations in different cancers of children, focusing on lymphomas. *Pathol Oncol Res* 2014;20(1):139–43. DOI: 10.1007/s12253-013-9676-3
- Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R. et al. Revised International pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2112–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7203
- Campana D. Monitoring minimal residual disease in pediatric hematologic malignancies. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007;5(11):876–7, 915.
- Stark B., Avigad S., Luria D. et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(1):20–5. DOI: 10.1002/pbc.21823
- Graux C., Cools J., Michaux L. et al. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast. *Leukemia* 2006;20(9):1496–510. DOI: 10.1038/sj.leu.2404302
- Wenzinger C., Williams E., Gru A.A. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms in the revised fourth edition of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Curr Hematol Malig Rep* 2018;13(4):275–88. DOI: 10.1007/s11899-018-0456-8
- Coustan-Smith E., Mullighan C.G., Onciu M. et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10(2):147–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70314-0
- You M.J., Medeiros L.J., Hsi E.D. T-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2015;144(3):411–22. DOI: 10.1309/AJCPMF03LVSBLHPJ
- Haydu J.E., Ferrando A.A. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Curr Opin Hematol* 2013;20(4):369–73. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32832623c61

20. Dworzak M.N., Buldini B., Gaipa G. et al. International-BFM-FLOW-network. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2018;94(1):82–93. DOI: 10.1002/cyto.b.21518
21. Meyer J.A., Zhou D., Mason C.C. et al. Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7). DOI: 10.1002/pbc.26363
22. Pui C.H., Roberts K.G., Yang J.J. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(8):464–70. DOI: 10.1016/j.clml.2017.03.299
23. Burkhardt B., Bruch J., Zimmermann M. et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14–q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2006;20(8):1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275
24. Lones M.A., Heerema N.A., Le Beau M.M. et al. Chromosome abnormalities in advanced stage lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from CCG-E08. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;172(1):1–11. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.07.011
25. Basso K., Mussolin L., Lettieri A. et al. T-cell lymphoblastic lymphoma shows differences and similarities with T-cell acute lymphoblastic leukemia by genomic and gene expression analyses. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(12):1063–75. DOI: 10.1002/gcc.20924
26. Feng H., Stachura D.L., White R.M. et al. T-lymphoblastic lymphoma cells express high levels of BCL2, S1P1, and ICAM1, leading to a blockade of tumor cell intravasation. *Cancer Cell* 2010;18(4):353–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.009
27. Veltri G., Lovisa F., Cortese G. et al. Phosphoproteomic Analysis reveals a different proteomic profile in pediatric patients with T-Cell lymphoblastic lymphoma or T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol* 2022;12:913487. DOI: 10.3389/fonc.2022.913487
28. Bonn B.R., Hüge A., Rohde M. et al. Whole exome sequencing hints at a unique mutational profile of paediatric T-cell lymphoblastic lymphoma. *Br J Haematol* 2015;168(2):308–13. DOI: 10.1111/bjh.13105
29. Tancioni I., Miller N.L., Uryu S. et al. FAK activity protects nucleostemin in facilitating breast cancer spheroid and tumor growth. *Breast Cancer Res* 2015;17:47. DOI: 10.1186/s13058-015-0551-x
30. Zhou J., Yi Q., Tang L. The roles of nuclear focal adhesion kinase (FAK) on cancer: a focused review. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):250. DOI: 10.1186/s13046-019-1265-1
31. Breit S., Stanulla M., Flohr T. et al. Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108(4):1151–7. DOI: 10.1182/blood-2005-12-4956
32. Kox C., Zimmermann M., Stanulla M. et al. The favorable effect of activating NOTCH1 receptor mutations on long-term outcome in T-ALL patients treated on the ALL-BFM 2000 protocol can be separated from FBXW7 loss of function. *Leukemia* 2010;24(12):2005–13. DOI: 10.1038/leu.2010.203
33. Burkhardt B., Moericke A., Klapper W. et al. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk Lymphoma* 2008;49(3):451–61. DOI: 10.1080/10428190701824551
34. Balbach S.T., Makarova O., Bonn B.R. et al. Proposal of a genetic classifier for risk group stratification in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals differences from adult T-cell lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2016;30(4):970–3. DOI: 10.1038/leu.2015.203
35. Burkhardt B., Hermiston M.L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol* 2019;185(6):1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793
36. Pomari E., Lovisa F., Carraro E. et al. Clinical impact of miR-223 expression in pediatric T-Cell lymphoblastic lymphoma. *Oncotarget* 2017;8(64):107886–98. DOI: 10.18632/oncotarget.22386
37. Mora J., Filippa D.A., Qin J. et al. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol: the 30-year experience at Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2003;98(6):1283–91. DOI: 10.1002/cncr.11615
38. Termuhlen A.M., Smith L.M., Perkins S.L. et al. Outcome of newly diagnosed children and adolescents with localized lymphoblastic lymphoma treated on Children's Oncology Group trial A5971: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1229–33. DOI: 10.1002/pbc.24149
39. Sterba J., Kovacs G., Matus M. et al. Capizzi methotrexate with BFM backbone without craniospinal irradiation is effective treatment for pediatric lymphoblastic lymphoma: results from 5 countries with I-BFM LL 09 protocol. In 5th International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin Lymphoma, 2015.
40. Dunsmore K.P., Winter S., Devidas M. et al. COG AALL0434: a randomized trial testing nelarabine in newly diagnosed T-cell malignancy. *J Clin Oncol* 2018;36:10500.
41. Winter S.S., Dunsmore K.P., Devidas M. et al. Improved survival for children and young adults with T-lineage acute lymphoblastic leukemia: results from the Children's Oncology Group AALL0434 methotrexate randomization. *J Clin Oncol* 2018;36(29):2926–34. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.7250. Erratum in: *J Clin Oncol* 2019;37(9):761.

Вклад авторов

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

T.Yu. Pavlova, T.T. Valiev: concept and design development, data collection and analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Ю. Павлова / T.Yu. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.08.2023. Принята к публикации: 07.09.2023.

Article submitted: 09.08.2023. Accepted for publication: 07.09.2023.