

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВФМ-ОРИЕНТИРОВАННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛИМФОМАМИ

С.С. Куликова¹, С.В. Семочкин¹, Д.В. Литвинов^{1,2}, Е.В. Инюшкина^{1,3},
Н.В. Мякова^{1,2}, К.Л. Кондратчик^{1,4}, Л.В. Байдун², Д.М. Коновалов^{1,4},
Д.А. Перегудов^{1,3}, Л.Н. Шелихова^{1,2}, Е.В. Самочатова¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздрава России, Москва; ²Российская детская клиническая больница, Москва; ³Московский областной
онкологический диспансер, Балашиха; ⁴Морозовская детская городская клиническая больница №1, Москва

Контакты: Станислава Станиславовна Куликова adolescent.hematology@gmail.com

Лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) составляют до 25–30% всех случаев неходжкинских лимфом (НХЛ) в педиатрии. Цель работы заключалась в исследовании эффективности лечения детей и подростков с ЛБЛ по протоколам NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 в условиях Московского региона. В анализ включено 58 (40 мужчин, 18 женщин) первичных пациентов с Т- и В-ЛБЛ в возрасте от 1,5 до 21,6 года (медиана 11,0 года), пролеченных по указанным протоколам в период с 05.1991 г. по 08.2008 г. Большинство пациентов — 52 (90%) — получили лечение, подобное терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) по протоколу NHL-BFM-90 или NHL-BFM-95 для не В-НХЛ, а часть — 6 (10%) — «блоковую» терапию по NHL-BFM-90 для В-НХЛ. Частота полных ремиссий составила 94 и 83% соответственно. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила $0,80 \pm 0,06$ (медиана наблюдения 4,1 года) и $0,67 \pm 0,19$ (5,1 года) соответственно ($p > 0,05$). Общая выживаемость — $0,85 \pm 0,05$ и $0,80 \pm 0,06$ соответственно ($p > 0,05$). В случае Т-ЛБЛ фактором неблагоприятного прогноза было отсутствие поражения средостения: 5-летняя БСВ — $0,56 \pm 0,17$ против $0,90 \pm 0,05$ ($p = 0,036$). Таким образом, протоколы NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 для не В-НХЛ являются высокоэффективным методом лечения детей и подростков с ЛБЛ, а полученные нами долгосрочные результаты сопоставимы с международными данными.

Ключевые слова: лимфобластные лимфомы, дети, подростки, терапия, протоколы NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95

Long-term results of Berlin-Frankfurt-Muenster based therapy for childhood and adolescents' lymphoblastic lymphoma

S.S. Kulikova¹, S.V. Semochkin¹, D.V. Litvinov^{1,2}, E.V. Inuschkina^{1,3}, N.V. Myakova^{1,2}, K.L. Kondratchik^{1,4},
L.V. Baidun², D.M. Kononov^{1,4}, D.A. Peregudov^{1,3}, L.N. Schelichova^{1,2}, E.V. Samochatova¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Russian Children Clinical Hospital, Moscow;
³Moscow Regional Oncological Hospital, Balashiha; ⁴Morozov Children Clinical Hospital №1, Moscow

Lymphoblastic lymphoma (LBL) is one of predominant childhood non-Hodgkin's lymphoma (NHL) subtypes and consists 25–30%. The study purpose was to investigate outcomes in children and adolescents with LBL treated with protocol NHL-BFM-90 and 95 in the Moscow region. 58 primary patients (m=40, f=18) with T- and B-LBL were enrolled from 05.1991 to 08.2008 (aged 1.5–21.6 years; median 11.0 years). Fifty-two (90%) patients were treated with ALL-like therapy protocol NHL-BFM-90 or 95 for non-B-NHL and 6 (10%) — NHL-BFM-90 for B-NHL. The complete response (CR) rate was 94 and 83%, respectively. 5-years event-free survival (5y-EFS) was 0.80 ± 0.06 (median of observation 4.1 years) and 0.67 ± 0.19 (5.1 years), respectively ($p > 0.05$). 5-years overall survival (5y-OS) was 0.85 ± 0.05 and 0.80 ± 0.06 respectively ($p > 0.05$). The situation without mediastinal involvement was a factor unfavorable prognosis for T-LBL: 5y-EFS — 0.56 ± 0.17 vs. 0.90 ± 0.05 ($p = 0.036$). Thus the NHL-BFM-90 and 95 for non-B-NHL protocols are effective therapeutic regimes for pediatric LBL and obtained long-term results are comparable with international data.

Key words: lymphoblastic lymphoma, children, adolescents, therapy, NHL-BFM-90 and 95 protocols

Лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) — это лимфоидные опухоли из клеток-предшественников, характеризующиеся высокой степенью злокачественности и рядом уникальных цитологических, гистологических и клинических признаков. Заболевание относительно редко встречается у взрослых (около 3–5%), однако у детей и подростков оно наблюдается чаще (до 25–30% всех случаев неходжкинских лимфом — НХЛ) [1, 2]. Доминирующим вариантом (до 90% случаев)

является Т-линейная ЛБЛ — опухоль, тесно связанная с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Т-ЛБЛ обычно возникают у подростков и молодых взрослых (медиана возраста около 20 лет) преимущественно мужского пола (до 75%), а В-ЛБЛ обычно имеют место в детском и пожилом возрасте [2–4].

В настоящее время как В-, так и Т-клеточные ЛБЛ, как правило, лечат с помощью интенсивных длительных режимов, аналогичных таковым при ОЛЛ.

Эталоном успешного лечения ЛБЛ стали результаты, опубликованные в 2000 г. группой BFM [4]. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в данном исследовании оказалась максимально высокой и составила 90% для больных с Т-ЛБЛ. К сожалению, воспроизвести столь прекрасные результаты в последующих исследованиях оказалось непростой задачей [5, 6]. Протокол NHL-BFM-90 с отдельными модификациями является основным методом лечения ЛБЛ в большинстве педиатрических клиник России. Вместе с тем долгосрочные результаты подобной практики не анализировались. Кроме того, все международные исследования по ЛБЛ выполнены с включением ограниченного числа пациентов, поэтому все еще недостаточно данных по факторам прогноза при этой патологии.

Цель работы заключалась в исследовании эффективности лечения детей и подростков с ЛБЛ по протоколам NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 в условиях Московского региона и проведении анализа прогностической значимости отдельных биологических и клинических признаков.

Материалы и методы

Ретроспективно оценены данные 58 (40 мужчин, 18 женщин) первичных пациентов с Т- и В-клеточными ЛБЛ в возрасте от 1,5 до 21,6 года (медиана 11 лет). Включены все пациенты, получавшие терапию в рамках модифицированных протоколов NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 в период с мая 1991 г. по август 2008 г. в одном из 4 центров: Российской детской клинической больницы — 37 (64%), Московском областном онкологическом диспансере — 16 (28%), ГКБ им. С.П. Боткина — 3 (5%) и Морозовской детской городской клинической больницы №1 — 2 (3%) пациента. Включение больных в протокол NHL-BFM-90 в отделении на базе ГКБ им. С.П. Боткина было закрыто в апреле 2003 г., а все последующие пациенты лечились по протоколам Москва–Берлин для ОЛЛ [7]. Анализ

выполнен по состоянию на 01.09.2009 г. Прослежены пациенты с длительностью наблюдения не менее 12 мес от момента включения в исследование (медиана 4,5 года).

Диагноз устанавливали на основании морфологического исследования биоптатов лимфатических узлов (ЛУ) и/или костного мозга. Иммунологическое исследование опухолевых клеток было выполнено в 52 (90%) случаях. При поражении костного мозга в качестве критерия ЛБЛ рассматривалось наличие бластных клеток в костном мозге < 20%, а при инфильтрации ≥ 20% случаи соответственно относили к ОЛЛ [8].

Инициальное стадирование и оценку ответа на терапию проводили на основании физикального осмотра, результатов общего анализа крови, миелограммы, биохимического анализа крови, включая определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), исследования спинномозговой жидкости, рентгенографии органов грудной клетки и костей, ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических ЛУ, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии, радионуклидного обследования костей скелета. В работе использована система клинического стадирования по St. Jude [9].

Большинство пациентов получили ОЛЛ-подобную терапию по протоколу NHL-BFM-90 для не В-НХЛ — 42 (73%) или NHL-BFM-95 для не В-НХЛ — 10 (17%). Часть пациентов по решению врачей были пролечены «блоковой» терапией по протоколу NHL-BFM-90 для В-НХЛ — 6 (10%). Дизайн протокола NHL-BFM-90 для не В-НХЛ представлен на рис. 1. Пациентам с I–II стадиями (группа стандартного риска) осуществляли индукцию, лечение по протоколу М и поддерживающую терапию; с III–IV стадиями (группа промежуточного риска) — индукцию, лечение по протоколу М, реиндукцию и поддерживающую терапию. Профилактическое краниальное об-

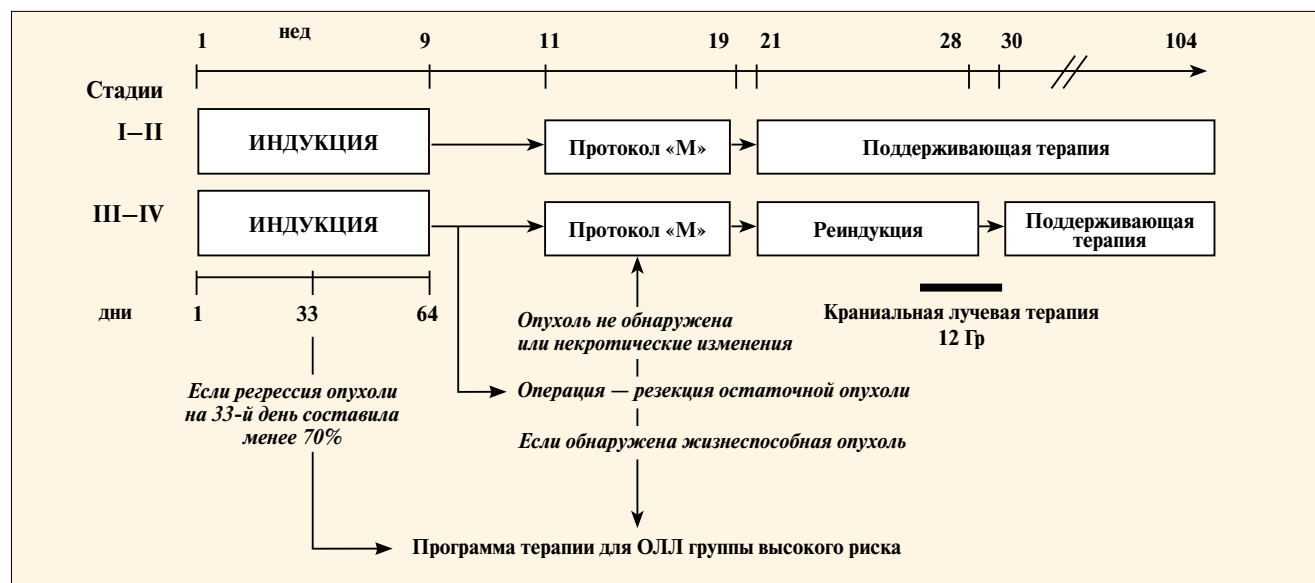


Рис. 1. Дизайн протокола NHL-BFM-90 для не В-НХЛ

лучение проводилось в суммарной очаговой дозе (СОД) 12 Гр. В случае нейтролейкемии СОД увеличивали до 24 Гр и проводили 2 дополнительных интратекальных введения на 8-й и 22-й дни индукции. В случае медленного ответа (редукция опухоли < 70% на 33-й день лечения) пациенты переводились на терапию для группы высокого риска ($n=9$). Лечение больных в целом соответствовало оригинальным протоколам, за исключением модификации дозового режима введения метотрексата (1 г/м² за 36 ч вместо рекомендованных 5 г/м² за 24 ч) у части пациентов. Отличие протокола NHL-BFM-95 для не В-НХЛ заключалось в отказе от профилактического краниального облучения и редукции дозы L-аспарагиназы с 10 000 до 5000 МЕ/м² [5]. Подробное описание терапевтических протоколов имеется в открытой литературе [3, 4, 10].

Эффективность терапии оценивали в соответствии с критериями и формулировками, определенными протоколами. Не ответившими на терапию по протоколам NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 для не В-НХЛ считали пациентов, у которых не была достигнута полная ремиссия (ПР) после 3-го блока (HR-3) терапии для группы высокого риска, по протоколу NHL-BFM-90 для В-НХЛ — после 3-го блока терапии (СС, ССз). Для оценки рецидивов по времени возникновения использовали следующую классификацию: ранние — развившиеся через 3 мес, но не позднее 12 мес после окончания терапии, и поздние — диагностированные через 12 мес и более после окончания терапии [3, 4].

Расчет показателей общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости проводили по методу Каплана—Майера [11]. Статистические различия между показателями выживаемости определяли с помощью непараметрического критерия Log-rank. Сравнительный анализ признаков между группами пациентов проводили с помощью непараметрического критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Инициальные характеристики больных (табл. 1)

Среди популяции преобладали пациенты мужского пола — 40 (69%). Т-линейный вариант составил большинство случаев — 45 (90%). Медиана возраста на момент возникновения заболевания была статистически значимо выше в группе Т-ЛБЛ по сравнению с В-ЛБЛ: 11,0 года против 5,4 года ($p < 0,05$).

Наиболее общими проявлениями Т-ЛБЛ были вовлечение средостения — 35 (78%) и костного мозга — 13 (29%) случаев. Для В-ЛБЛ характерными являлись экстрамедуллярные поражения кожи, костей скелета, мягких тканей, яичек и ткани легких: 5 (71%) против 6 (13%) при Т-ЛБЛ ($p < 0,05$). Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) чаще диагностировали при Т-ЛБЛ, чем при В-ЛБЛ: 4 (10%) из 42 против 0 (0%) из 7 случаев ($p < 0,05$). Повышение активности ЛДГ > 1 нормы зарегистрировано у 30 (75%) из 40 пациентов, по которым имеются соответствующие данные. Большинство пациентов с обоими иммуно-

Таблица 1. Инициальные характеристики больных

Параметр	Иммунологический вариант				Всего ($n = 58^*$)	
	Т ($n = 45$)		В ($n = 7$)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Медиана возраста (разброс), лет	11,0 (1,5–21,6)		5,4 (3,8–11,4)		11,0 (1,5–21,6)	
Мужской пол	31	69	4	57	40	69
ЛДГ (>1 нормы)	26/32	79	2/4	50	30/40	75
Медиастинальные массы	35	78	0	0**	37	64
Поражение ЦНС	4/42	10	0	0**	5/54	9
Поражение костного мозга	13	29	4	57	17/57	29
Печень ≥ 4 см	3	7	1	14	4	7
Селезенка ≥ 4 см	1	2	0	0	1	2
Экстрамедуллярные и нелимфоидные поражения***	6	13	5	71**	13	22
Стадия:						
I–II	4	9	1	14	5	9
III–IV	41	91	6	86	53	91
Протокол BFM:						
для не В-НХЛ	43	96	5	71	52	90
для В-НХЛ	2	4	2	29	6	10

*Включая пациентов с неоцененным иммунофенотипом; ** $p < 0,05$; ***поражение костей, мягких тканей, кожи, яичек и ткани легких.

Таблица 2. Результаты терапии

Параметр	Протокол				Всего (n = 58)	
	для не В-НХЛ (n = 52)		для В-НХЛ (n = 6)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Смерть в период индукции	1	1,9	1	16,7	2	3,4
Рефрактерность к терапии	2	3,8	0	0	2	3,4
Полная ремиссия	49	94,3	5	83,3	54	93,1
Рецидивы:						
ранние	2	3,8	1	16,7	3	5,2
поздние	2	3,8	0	0	2	3,4
Смерть в период ремиссии	2	3,8	0	0	2	3,4
Потеряны из-под наблюдения	3	5,8	0	0	3	5,2
5-летняя БСВ	0,80±0,06		0,67±0,19		0,79±0,06	
5-летняя ОВ	0,85±0,05		0,83±0,15		0,85±0,05	
Медиана наблюдения (разброс), лет	4,1 (1,2–11,2)		5,1 (3,4–10,7)		4,5 (1,2–11,2)	

логическими вариантами заболевания — 53 (91%) — на момент диагностики имели развернутые (III–IV) клинические стадии.

Эффективность терапии (табл. 2). На фоне применения протоколов NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 для не В-НХЛ частота ПР составила 94%. Значительная редукция опухолевой массы ($\geq 70\%$) к 33-му дню терапии с последующим достижением ПР имела место в 42 (81%) из 52 случаев. На протяжении индукции умер 1 пациент. В постремиссионном периоде 2 пациента умерли от токсических осложнений лечения, у 4 — возникли рецидивы (у 1 — I стадия; у 2 — III и у 1 — IV стадия). Из 4 пациентов с рецидивами 2 (50%) живы, во 2-й ПР, 2 (50%) умерли. Нет сведений более 12 мес по 3 пациентам, находившимся в ПР во время последнего визита. Девяти (17%) пациентам с медленным ответом на 33-й день (редукция опухоли $< 70\%$) проводилась интенсивная терапия в соответствии с протоколом для высокого риска: 7 (78%) достигли ПР, 2 (22%) умерли вследствие рефрактерности забо-

левания. При медиане наблюдения 4,1 года 5-летняя БСВ составила $0,80\pm 0,06$; ОВ — $0,85\pm 0,05$ (рис. 2, 3).

«Блоковую» терапию для В-НХЛ получили по 2 (33%) пациента с Т-, В- и неуточненным вариантом ЛБЛ. Один пациент (I стадия) получил 2 блока терапии для группы риска R1; 2 (III стадия) — 4 блока для группы риска R2 и 3 (IV стадия) — 6 блоков для группы риска. Частота ПР составила 83%. Один пациент умер в индукции ремиссии и у 1 развился рецидив заболевания. При медиане наблюдения 5,1 года документирована 5-летняя БСВ — $0,67\pm 0,19$; ОВ — $0,83\pm 0,15$ (см. рис. 2, 3). Анализ терапевтических неудач представлен в табл. 3. В исследовании зарегистрировано 2 (3,4%) случая рефрактерности к терапии и 5 (8,6%) рецидивов. По времени возникновения 3 (60%) рецидива были ранними, 2 (40%) — поздними. Курабельными оказались оба случая поздних рецидивов и 1 ранний: длительность наблюдения за больными в период 2-й ПР составила 3,6 (ALL-REZ-BFM-2002), 5,1 (ALL-REZ-BFM-2002 плюс аутологичная трансплантация

Таблица 3. Анализ терапевтических неудач

№	Возраст, лет	Вариант ЛБЛ	Стадия	Протокол	Событие	Локализация поражения	Исход
1	12	Т	IV	Не В-НХЛ	Рефрактерность	Немедиастинальные ЛУ	Умер
2	14	Т	III	Не В-НХЛ	Рефрактерность	Средостение	Умер
3	7	В	IV	В-НХЛ	Рецидив (поздний)	Костный мозг, кости	Жив, 2-я ПР, 5,1 года
4	11	Т	III	Не В-НХЛ	Рецидив (ранний)	Немедиастинальные ЛУ	Умер
5	11	Т	III	Не В-НХЛ	Рецидив (поздний)	Кожа, мягкие ткани, ЛУ	Жив, 2-я ПР, 3,6 года
6	11	Т	III	Не В-НХЛ	Рецидив (ранний)	Костный мозг, мягкие ткани	Умер
7	12	Т	III	Не В-НХЛ	Рецидив (ранний)	Почка	Жив, 2-я ПР, 7,2 года

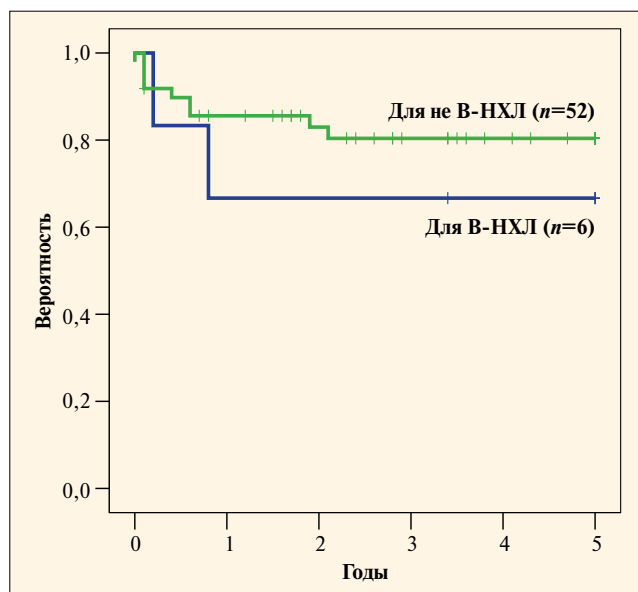


Рис. 2. БСВ в зависимости от протокола лечения.
Протоколы для не В-НХЛ, $n=52$, событий 9, БСВ $0,80 \pm 0,06$;
протокол для В-НХЛ, $n=6$, событий 2, БСВ $0,67 \pm 0,19$

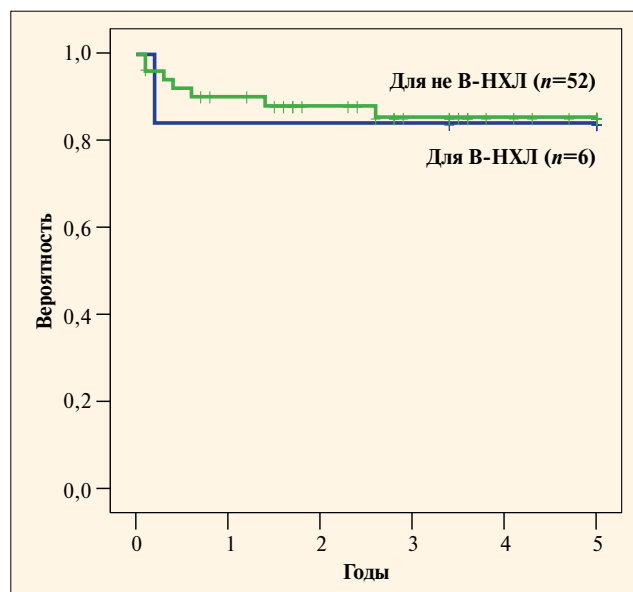


Рис. 3. ОВ в зависимости от протокола лечения.
Протоколы для не В-НХЛ, $n=52$, живы 42, ОВ $0,85 \pm 0,05$;
протокол для В-НХЛ, $n=6$, живы 5, ОВ $0,83 \pm 0,15$

стволовых гемопоэтических клеток) и 7,2 года (ALL-MB-91) соответственно. Умерли 2 пациента, получавшие противорецидивную терапию по протоколу ALL-REZ-BFM-90.

Факторы прогноза. Оценка прогностической значимости отдельных клинических и биологических факторов выполнена по пациентам, получавшим терапию по протоколам для не В-НХЛ. Результаты лечения не различались в зависимости от Т- или В-иммунологического варианта заболевания: 5-летняя БСВ $0,82 \pm 0,06$ против $0,75 \pm 0,22$ соответственно ($p > 0,05$). Для Т-ЛБЛ единственным выявленным неблагоприятным прогностическим фактором оказалось отсутствие поражения средостения: 5-летняя БСВ $0,56 \pm 0,17$ против $0,90 \pm 0,05$ для случаев с медиастинальными массами ($p = 0,036$). Пол, возраст старше или моложе 10 лет, повышение активности ЛДГ, вовлечение ЦНС или костного мозга, поражение отдельных нелимфоидных органов (кожа, кости, мягкие ткани, яички или ткань легких) не влияли на прогноз ($p > 0,05$). Конечная эффективность терапии пациентов с медленным ответом на 33-й день индукции (редукция опухолевой массы $< 70\%$) оказалась сопоставимой с таковой больных с быстрым ($\geq 70\%$) ответом: 5-летняя БСВ $0,75 \pm 0,15$ против $0,84 \pm 0,07$ соответственно ($p > 0,05$). Кроме того, не сказалась на показателях выживаемости вынужденная у части пациентов модификация режима введения метотрексата: 5-летняя БСВ $0,89 \pm 0,07$ для режима 1 г/м^2 за 36 ч ($n=20$) против $1,0 \pm 0,0$ для 5 г/м^2 за 24 ч ($n=8$) ($p > 0,05$).

Анализ инициальных характеристик пациентов с Т-ЛБЛ, разделенных в зависимости от факта наличия или отсутствия поражения средостения, представлен в табл. 4. Между подгруппами не было статистически значимых различий по медиане возраста больных (13,5 года против 10,5 года; $p > 0,05$), полу (мужчины — 70%

против 70%; $p > 0,05$), частоте поражения ЦНС (10% против 10%; $p > 0,05$) и костного мозга (40% против 24%; $p > 0,05$). Между тем случаи без поражения средостения были в основном представлены ранними (про-Т/пре-Т) иммунологическими вариантами Т-ЛБЛ (100% против 36%, $p = 0,041$), а с медиастинальными массами соответственно — поздними (кортикальный и медуллярный Т-ЛБЛ).

Обсуждение

Оптимальная терапия для ЛБЛ до конца не определена. Опубликованные данные получены на ограниченном количестве пациентов и не всегда воспроизводимы. Доказано, что для лечения ЛБЛ неприемлемы программы, обычно используемые для В-клеточных НХЛ. Результаты терапии по СНОР-подобным программам абсолютно неудовлетворительны: ПР возможна лишь у 53% больных, а 5-летняя ОВ не превышает 20% [12]. Существенно улучшает ситуацию введение в алгоритм лечения профилактики нейрорлейкемии и поддерживающей терапии. В протоколе LSA_2L_2 группы MSKCC режим СНОР был интенсифицирован за счет интра-текальной профилактики нейрорлейкемии, локальной лучевой терапии, направленной на большие исходные опухолевые массы, и длительной поддерживающей терапии с помощью 6-меркаптопурина и метотрексата. Частота ПР достигла 80%, 10-летняя БСВ — 75%, а ОВ — 79% [13]. Приоритет ОЛЛ-подобной терапии для лечения ЛБЛ был доказан в исследовании NHL-BFM-90 на популяции из 105 пациентов, в котором 5-летняя БСВ для больных с Т-ЛБЛ составила 90% [4]. Результаты лечения Т-ЛБЛ в нашей работе оказались сопоставимыми с этими данными — 5-летняя БСВ $0,82 \pm 0,06$.

Согласно данным литературы, в оригинальные протоколы NHL-BFM-86 и NHL-BFM-90 было вклю-

Таблица 4. Анализ случаев Т-ЛБЛ с медиастинальными массами и без них

Параметр	Медиастинальные массы				p
	нет (n = 10)		есть (n = 33)		
	абс.	%	абс.	%	
Медиана возраста (разброс), лет	13,5 (1,5—16,8)		10,5 (2,0—21,6)		0,41
Мужской пол	7	70	23	70	0,65
Иммунофенотип:					
про-Т	2	50	1	7	0,041
пре-Т	2	50	4	29	
кортикальный-Т	0	0	5	35	
медуллярный-Т	0	0	4	29	
неоцененный-Т*	6	—	9	—	
Вовлечение ЦНС	1	10	3	10	0,70
Поражение костного мозга	4	40	8	24	0,27
Ограниченная (I/II) клиническая стадия	4	40	0	0	0,002

*Случаи Т-ЛБЛ с ограниченным набором исследованных маркеров, не позволяющим установить стадию дифференцировки.

чено 27 детей с В-ЛБЛ: 21 пациент получил лечение по протоколу для ОЛЛ и 6 — для В-НХЛ. Частота ПР составила 100%, 10-летняя БСВ — 73%. Лишь у 2 из 21 пациента на фоне терапии по протоколу для ОЛЛ возникли рецидивы, тогда как по протоколу для В-НХЛ у половины больных — 3 из 6 [3]. В нашем исследовании было 7 пациентов с В-ЛБЛ, из них 5 получили терапию для ОЛЛ (2 — III стадия и 3 — IV стадия) и 2 — «блоковую» для В-НХЛ (1 — I стадия и 1 — IV стадия). После терапии для ОЛЛ 4 пациента с В-ЛБЛ находятся в периоде первой продолжительной ремиссии, а 5-летняя БСВ составила $0,75 \pm 0,22$, что не отличается от данных группы BFM.

Итоговые результаты нашего исследования по модифицированным протоколам NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 для не В-НХЛ не отличаются от конечных данных оригинального исследования NHL-BFM-95 [5]: 5-летняя БСВ — 80 и 82%; ОВ — 85 и 85% соответственно. Несмотря на ограниченные возможности нашего исследования, важным для определения оптимальной терапии ЛБЛ представляется отсутствие ухудшения показателей выживаемости, которые могли произойти вследствие отказа от использования высокодозного метотрексата: 5-летняя БСВ $0,89 \pm 0,07$ против $1,0 \pm 0,0$ ($p > 0,05$). Наши данные в известной степени согласуются с результатами недавно опубликованного американского исследования COG A5971, в котором для терапии без использования промежуточных или высоких доз метотрексата в сравнении с применением высокодозного метотрексата (5 г/м^2 за 24 ч) было рандомизировано 257 пациентов (медиана возраста 10,3 года) с распространенными стадиями ЛБЛ без вовлечения ЦНС [14]. Авторы убедительно продемонстрировали, что этот «классический» элемент терапии все-таки не улучшает ее конечных результатов: 3-летняя БСВ $0,83 \pm 0,04$ без высокодозного

метотрексата против $0,85 \pm 0,04$ в случае его применения ($p > 0,05$).

Согласно данным литературы, медиастинальные рецидивы остаются наиболее частой причиной неудач лечения Т-ЛБЛ [15]. В связи с этим важно отметить, что, несмотря на отсутствие в протоколе BFM такой опции, как локальная лучевая терапия даже на остаточные опухоли в области средостения, в нашем исследовании не было зарегистрировано ни одного случая рецидива с медиастиальной локализацией. Это особенно интересно в свете противоречивых данных ряда публикаций, касающихся взрослых пациентов. В исследованиях GMALL 04/89 и 05/93 большинство (47%) рецидивов возникло в средостении, даже несмотря на проведение локальной лучевой терапии с облучением этой области и применение высокодозного метотрексата [2]. Объяснением подобных различий представляется в указанных исследованиях GMALL отказ от проведения длительной поддерживающей терапии, возможно критически важной для предупреждения медиастиальных рецидивов. В нашем исследовании в противоположность вышеописанной работе, наоборот, отсутствие вовлечения средостения по данным КТ оказалось фактором неблагоприятного прогноза для Т-ЛБЛ: 5-летняя БСВ $0,56 \pm 0,17$ против $0,90 \pm 0,05$ ($p = 0,036$).

Исходя из особенностей нормального Т-лимфопоэза можно предположить наличие существенных биологических различий между вариантами Т-ЛБЛ с медиастиальным поражением и без него. Известно, что первоначально лимфоидные Т-клетки-предшественники мигрируют из костного мозга через кровотоки в тимус. Развитие Т-клеток происходит в тимусе, являющемся первичным лимфоидным органом. Тимоциты, таким образом, представляют собой незрелые внутритимические Т-клетки-предшественники. Постепенно они мигрируют из коркового слоя ти-

муса в мозговой, контактируя с тимическими эпителиальными клетками, макрофагами и дендритными клетками. После завершения этого этапа уже зрелые Т-клетки мигрируют через кровь во вторичные лимфоидные органы — ЛУ, селезенку и мукозоассоциированные лимфоидные ткани [16]. С учетом наличия разных уровней дифференцировки Т-клеток, из которых потенциально возможно возникновение Т-ЛБЛ, становится объяснимым существование различающихся по клиническим и биологическим признакам вариантов заболевания, одни из которых характеризуются агрессивным, а другие — более индолентным течением [17].

В нашем исследовании в случаях без вовлечения средостения был несколько старше возраст больных (медиана 13,5 года против 10,5 года), отмечались более высокая частота поражения костного мозга (40% против 24%) и ранний (про-Т/пре-Т) иммунофенотип опухолевых Т-лимфоцитов (100% против 36%; $p=0,041$).

Полученные нами данные коррелируют с недавно предложенной молекулярной классификацией Т-ЛБЛ [18]. Авторы выделили 3 варианта заболевания с характерными генетическими признаками и клиническим течением: 1) ранний (незрелый) с неполной реаранжировкой Т-клеточных рецепторов (ТКР) DJ или без таковой, с неясной линией иммунологической дифференцировки и экспрессией лишь цитоплазматического CD3; 2) промежуточный с полной реаранжировкой

генов *TKPD VDJ* и *TKPG VJ* и экспрессией транскриптов *HOXA/TLX1* или *HOXA9*; 3) поздний (зрелый) с мозаичной делецией *TKPD*, с перестройками генов *TKP* как *G*, так и *B*, и последовательной рестрикцией *TKPaβ*. Ранний вариант был типичен для взрослых больных (медиана 24 года) и характеризовался экстралимфическим типом поражения. К сожалению, ретроспективно в нашем исследовании уже невозможно дифференцировать ситуации с истинным поражением тимуса и увеличением внутригрудных ЛУ, поэтому сравнение не является полностью тождественным, но, по всей видимости, в группу без поражения средостения в основном попадают именно пациенты с первым вариантом Т-ЛБЛ.

Таким образом, использование протоколов NHL-BFM-90 и NHL-BFM-95 для не В-НХЛ является высокоэффективным методом лечения детей и подростков с ЛБЛ, обеспечивающим частоту ПР на уровне 93%, показатели 5-летней БСВ и ОВ $0,79 \pm 0,06$ и $0,85 \pm 0,05$ соответственно. Долгосрочные результаты сопоставимы с международными данными. Дальнейшие исследования, включая накопление данных по молекулярной биологии этого заболевания, необходимы для определения оптимальной тактики лечения больных с разными вариантами Т-ЛБЛ. Возможно, протоколы без применения метотрексата в высоких дозах, в частности Москва—Берлин для ОЛЛ, могут быть менее токсичной альтернативой протоколам BFM.

Л и т е р а т у р а

- Izarzugaza M.I., Steliarova-Foucher E., Martos M.C., Zivkovic S. Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2050–63.
- Hoelzer D., Gokbuget N., Digel W. et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(12):4379–85.
- Neth O., Seidemann K., Jansen P. et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM-86 and 90. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(1):20–7.
- Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D. et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000;95(2):416–21.
- Burkhardt B., Woessmann W., Zimmermann M. et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(3):491–9.
- Millot F., Suciu S., Philippe N. et al. Value of high-dose cytarabine during interval therapy of a BFM-based protocol in increased-risk children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: results of the EORTC 58881 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2001;19(7):1935–42.
- Semochkin S.V., Kulikova S.S., Bobkova M.M. et al. Results of ALL-MB 91/2002 protocol in Adolescents and Young Adults with Lymphoblastic Lymphoma: Single Institution Experience in Russia. *Hematology Meeting Reports* 2009;3(5):39.
- Borowitz M.J., Chan J.K.C. Precursor Lymphoid Neoplasms [book auth.]. Campo E., Harris N.L. et al. (eds.) Swerdlow S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008; p.167–78.
- Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980;7(3):332–9.
- Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood* 1999;94(10):3294–306.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958;53:457–81.
- Voakes J.B., Jones S.E., McKelvey E.M. The chemotherapy of lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1981;57:186–8.
- Mora J., Filippa D.A., Qin J., Wollner N. 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.
- Abromowitch M., Termuhlen A., Lynch J. et al. High-dose methotrexate and early intensification of therapy do not improve 3 years EFS in children and adolescents with disseminated lymphoblastic lymphoma. Results of the randomized arms of COG A5971. *Hematology Meeting Reports* 2009;3(5):33–4.
- Cox J.D., Ha C.S., Lee H.K. et al. Uncertainties in contemporary treatment of aggressive lymphomas. *Rays* 2003;28(3):289–92.
- Petrie H.T. Cell migration and the control of post-natal T-cell lymphopoiesis in the thymus. *Nat Rev Immunol* 2003;3(11):859–66.
- Macintyre E. Biology of T-cell lymphoblastic lymphoma. *Hematology Meeting Reports* 2009;3(5):32.
- Baleydier F., Decouvelaere A.V., Bergeron J. et al. T-cell receptor genotyping and HOXA/TLX1 expression define three T-lymphoblastic lymphoma subsets which might affect clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2008;14(3):692–700.